PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 2 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 20 mg) v 0,2 ml vody na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná u dospelých:
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Akútny koronárny syndróm:

- Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
- Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).

U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.

- U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
- U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. injekciou.
Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať s.c. injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)
Na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.

Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.). Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných s.c.). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako i.v. bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.

Starší ľudia
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pectoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez i.v. úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek

Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať s.c. injekciou.
Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstrekнúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a prebytočné množstvo zlikvidujte. Uvedomte si, že v niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie sa miesto vpichu nemá masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolus) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Pri i.v. injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do i.v. linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné s.c. podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do i.v. linky v koncentrácii 300 IU (3 mg) /ml.

hmotnosť	**požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml**
[kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.
U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos – riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pectoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej i.v./s.c. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší ľudia

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke

3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u internýc h pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retro-peritoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácani e [α]**	*veľmi časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniá l-ne krvácanie, retro-peritoneáln e krvácanie**	*Časté[b]:* **Krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retro-peritoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniá lne krvácanie, retro-peritoneáln e krvácanie**

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: **trombocytóza**[β] *časté:* **trombocytopénia**	*menej časté:* **trombocytopénia**	*veľmi časté*: **trombocytóza** [β] *časté:* **trombocytopénia**	*Neznáme:* **Trombocytopénia**	*menej časté:* **trombocytopénia**	*časté:* **trombocytóza**[β] **trombocytopénia** *veľmi zriedkavé:* **imunoalergická trombocytopénia**

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**placebo jedenkrát denne s.c. n (%)**
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu = 0,008 #p hodnota oproti placebu = 0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) s.c., bolo randomizovaných po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne s.c., alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu

45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) s.c.) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronicku respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)**	**placebo n (%)**
Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291 (100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie * p hodnota oproti placebu = 0,0002			

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.

Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c., (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín s.c. alebo (iii) i.v. bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**enoxaparín sodný 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne s.c. n (%)**	**heparín i.v. liečba upravovaná podľa aPTT n (%)**
Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE) *interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli: - enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5) - enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu

maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrátdenne**	**Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)

Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď s.c. injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo i.v. nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania s.c. injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú i.v. dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t. j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.

Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, p = 0,27 pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30. deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom i.v. podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po s.c. injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej s.c. aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4.deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom s.c. podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou i.v. infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom i.v. podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných s.c. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával s.c. enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín s.c. a i.v. potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po s.c. podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,2 ml roztoku v:

- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s modrým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:

- 1 naplnenou injekčnou striekačkou a 2, 6, 10, 20 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 20, 50 a 90 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10 a 20 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 6 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

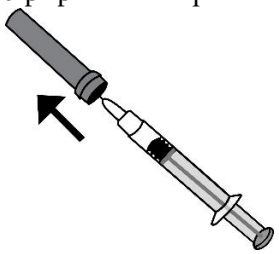
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

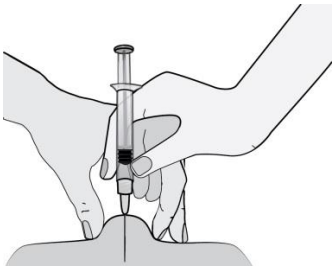


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

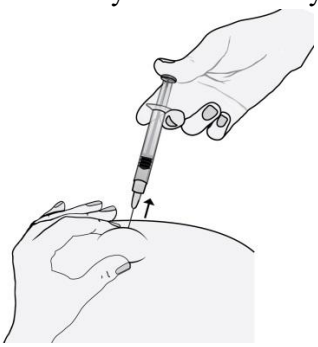
Uistite sa, že kožný záhyb **držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po

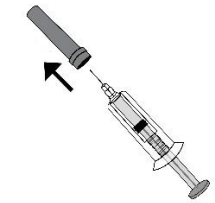
vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

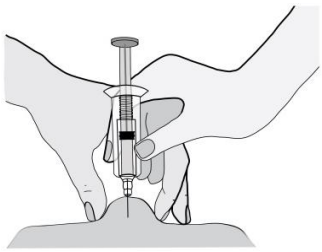


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

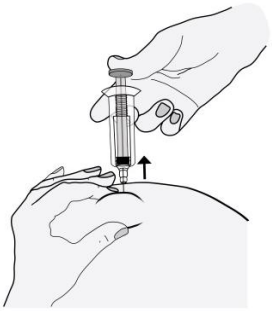
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



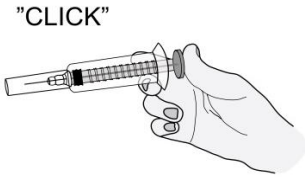
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

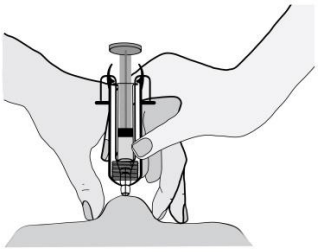
4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

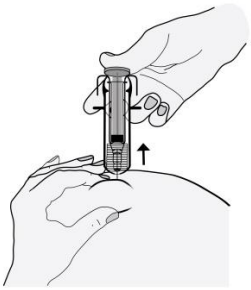
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

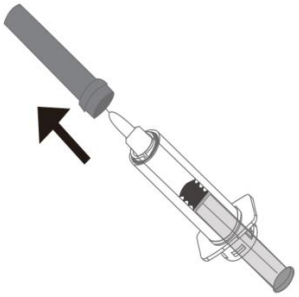
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.



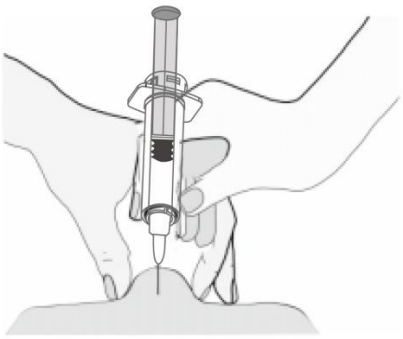
Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte

vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

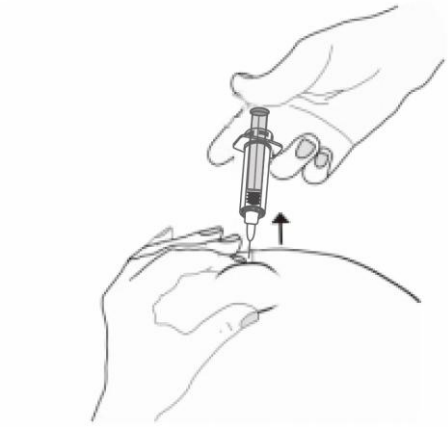
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



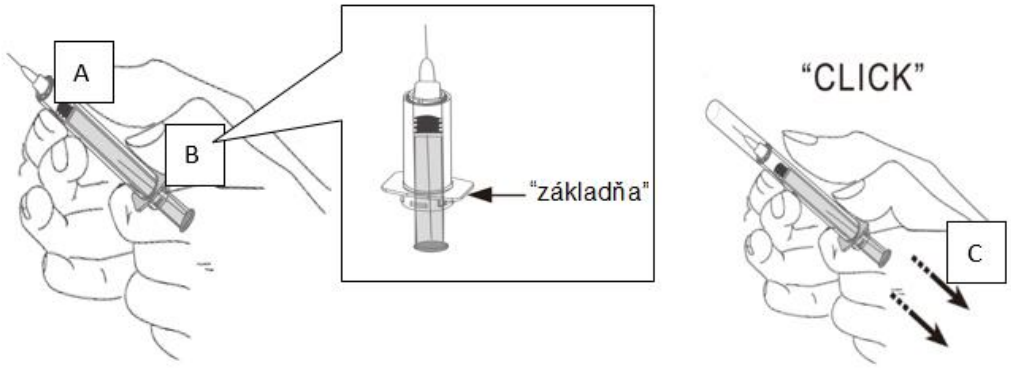
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte

a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 4 000 IU (40 mg) /0,4 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 4 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 40 mg) v 0,4 ml vody na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná u dospelých:
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Akútny koronárny syndróm:

- Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
- Liečba akútneho infarktu myokardu s elevaciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).

U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.

- U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
- U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. injekciou.
Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať s.c. injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)
Na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.

Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.). Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných s.c.). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako i.v. bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.

Starší ľudia
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pectoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez i.v. úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať s.c. injekciou.
Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a prebytočné množstvo zlikvidujte. Uvedomte si, že v niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie sa miesto vpichu nemá masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolus) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Pri i.v. injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do i.v. linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 %injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné s.c. podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do i.v. linky v koncentrácii 300 IU (3 mg) /ml.

hmotnosť	**požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml**
[kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.
U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechaťdruhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pectoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej i.v./s.c. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší ľudia

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenekteplázа, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,

- systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniachna liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne

každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]**	*veľmi časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**	*Časté[b]:* **Krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vého systému	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: **trombo-cytóza**[β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*veľmi časté*: **trombocytóza** [β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*Neznáme:* **Trombocytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*časté:* **trombocytóza**[β] **trombo-cytopénia** *veľmi zriedkavé:* **imuno-alergická trombo-cytopénia**

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**placebo jedenkrát denne s.c. n (%)**
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu = 0,008 #p hodnota oproti placebu = 0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) s.c., bolo randomizovaných po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne s.c., alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu

45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) s.c.) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronicku respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291 (100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie * p hodnota oproti placebu = 0,0002			

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom

sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c., (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín s.c. alebo (iii) i.v. bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE) *interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli: - enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5) - enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrát denne**	**Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % –	33 (7,4 %) (5,0 % –	22 (4,2 %) (2,5 % –	10 (2,5 %) (0,9 % –	1 (7,1 %) (0 % –	4 (10,3 %) (0,3 % –	23 (5,4 %) (3,2 % –

	6,0 %)	9,9 %)	5,9 %)	4,0 %)	22,6 %)	20,2 %)	7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď s.c. injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo i.v. nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania s.c. injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú i.v. dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do

insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom i.v. podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po s.c. injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej s.c. aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom s.c. podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou i.v. infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom i.v. podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných s.c. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával s.c. enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26 týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín s.c. a i.v. potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po s.c. podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,4 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s žltým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 a 90 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 2, 6, 10, 20 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 6 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.

- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

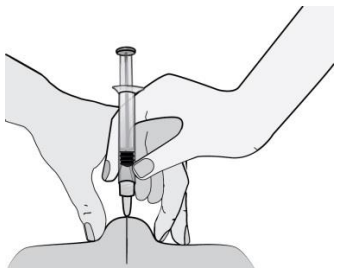
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

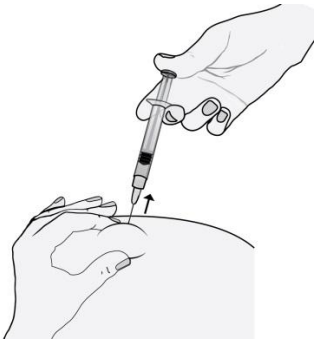
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

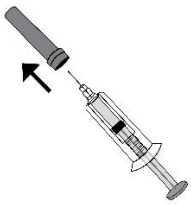
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

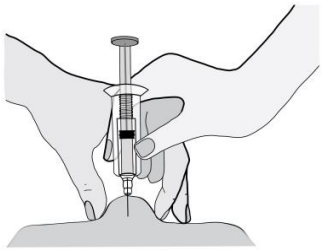


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

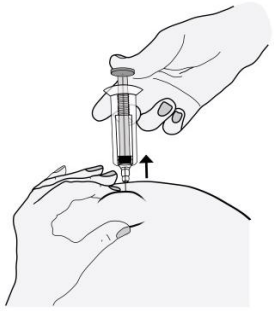
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



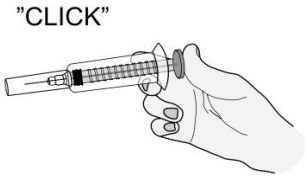
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

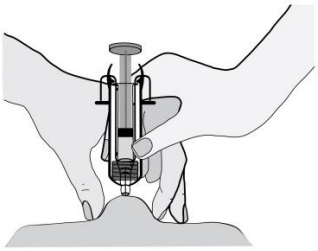
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

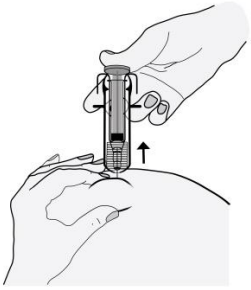
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením
ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.

- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé.Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

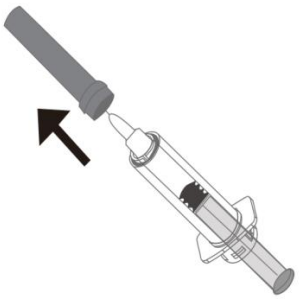
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

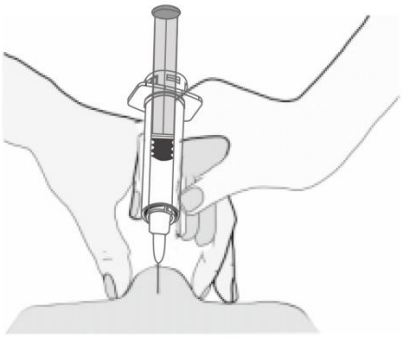


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

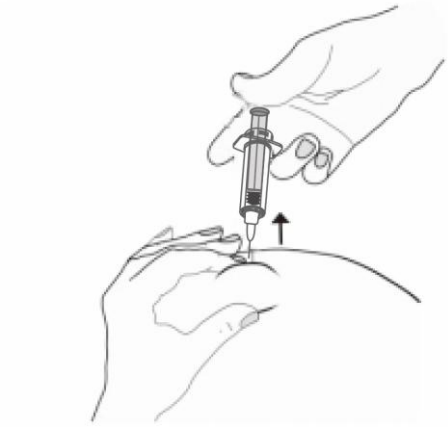
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



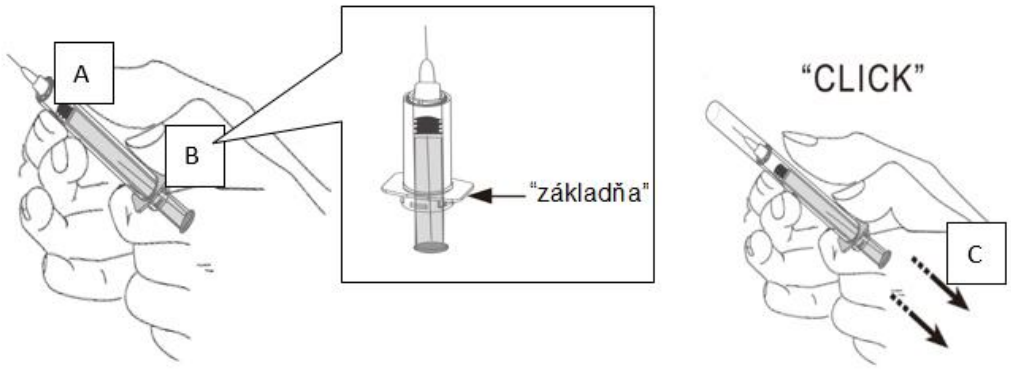
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 6 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 60 mg) v 0,6 ml vody na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná u dospelých:
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Akútny koronárny syndróm:

- Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
- Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).

U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.

- U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
- U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. injekciou.
Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať s.c. injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)
Na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.

Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.). Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných s.c.). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako i.v. bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.

Starší ľudia
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pectoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez i.v. úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať s.c. injekciou.

- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje s.c. injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstrekнúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a prebytočné množstvo zlikvidujte. Uvedomte si, že v niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie sa miesto vpichu nemá masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolus) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Pri i.v. injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do i.v. linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné s.c. podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do i.v. linky v koncentrácii 300 IU (3 mg) /ml.

hmotnosť	**požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg)/ml**
[kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.

U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechaťdruhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť

biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pectoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej i.v./s.c. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší ľudia

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty

glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia.Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe

DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia*(pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]**	*veľmi časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**	*Časté[b]:* **Krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vého systému	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: t**rombo-cytóza**[β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*veľmi časté*: **trombocytóza** [β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*Neznáme:* **Trombocytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*časté:* **trombocytóza**[β] **trombo-cytopénia** *veľmi zriedkavé:* **imuno-alergická trombo-cytopénia**

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**placebo jedenkrát denne s.c. n (%)**
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu = 0,008 #p hodnota oproti placebu = 0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) s.c, . bolo randomizovaných po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne s.c., alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28

[21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) s.c.) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility
V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronicku respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie * p hodnota oproti placebu = 0,0002			

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c., (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín s.c. alebo (iii) i.v. bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna

infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE) *interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli: - enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5) - enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**						**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrát tdenne**	**Enoxaparín jedenkrát tdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)

Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď s.c. injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo i.v. nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania s.c. injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú i.v. dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.

Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30. deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom i.v. podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po s.c. injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej s.c. aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-

Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2.deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4.deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom s.c. podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou i.v. infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa

aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom i.v. podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných s.c. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával s.c. enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26 týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín s.c. a i.v. potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po s.c. podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,6 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s oranžovým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie,

alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

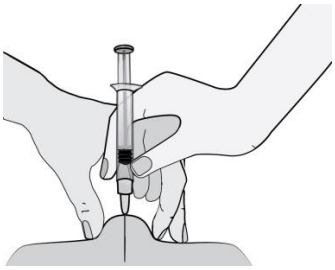
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

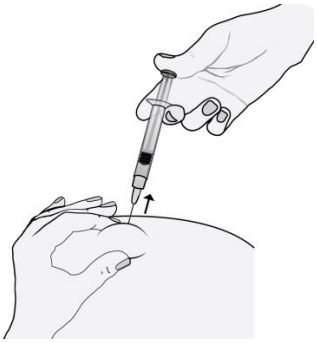
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

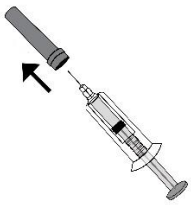
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

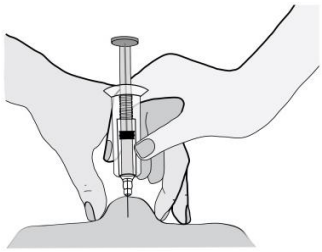


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

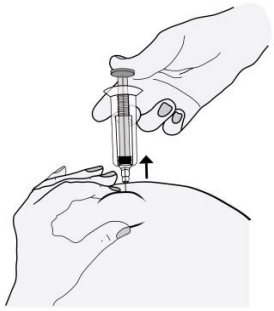
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



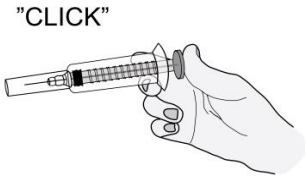
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli vypodloženej vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

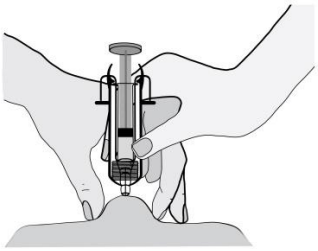
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

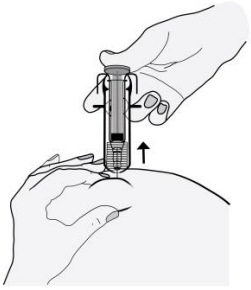
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.

- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

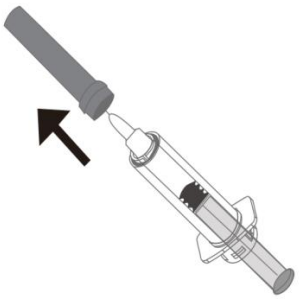
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

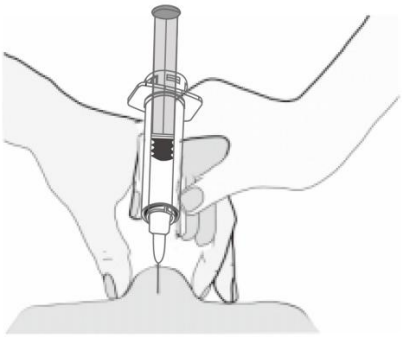


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

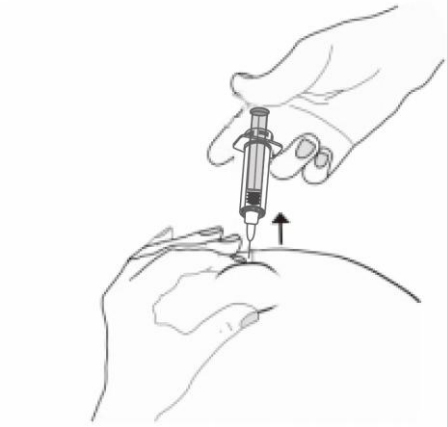
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



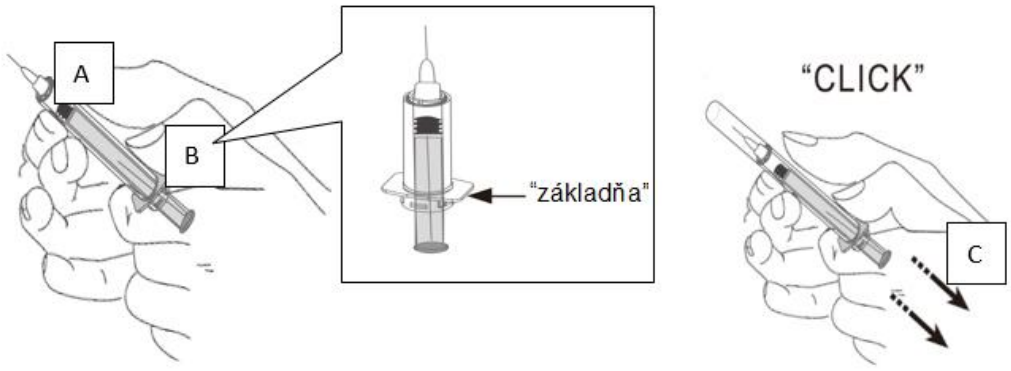
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 8 000 IU (80 mg/ml)/0,8 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 8 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 80 mg) v 0,8 ml vody na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná u dospelých:
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Akútny koronárny syndróm:

- Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
- Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.

U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou. Pri chirurgických výkonoch so stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).

U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7-10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.

- U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
- U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. injekciou.
Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať s.c. injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)
Na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.

Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.). Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných s.c.). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako i.v. bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.

Starší ľudia
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pectoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez i.v. úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať s.c. injekciou.
Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a prebytočné množstvo zlikvidujte. Uvedomte si, že v niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie sa miesto vpichu nemá masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolus) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Pri i.v. injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do i.v. linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistilprístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné s.c. podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do i.v. linky v koncentrácii 300 IU (3 mg) /ml.

hmotnosť	**požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml**
[kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.
U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechaťdruhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (>100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť 4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože / kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pectoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej i.v./s.c. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa
Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší ľudia

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI >30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke

3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]**	*veľmi časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**	*Časté[b]:* **Krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie [α]** *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vého systému	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: **trombo-cytóza**[β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*veľmi časté*: **trombocytóza** [β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*Neznáme:* ***Trombocytopénia***	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*časté:* **trombocytóza**[β] **trombo-cytopénia** *veľmi zriedkavé:* **imuno-alergická trombo-cytopénia**

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**placebo jedenkrát denne s.c. n (%)**
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu =0,008 #p hodnota oproti placebu =0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) s.c, . bolo randomizovaných po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne s.c., alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu

45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) s.c.) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility
V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronicku respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie * p hodnota oproti placebu = 0,0002			

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej
V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c., (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín s.c. alebo (iii) i.v. bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna

infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE) *interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli: - enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5) - enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**						**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrát tdenne**	**Enoxaparín jedenkrát tdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)

Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď s.c. injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo i.v. nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania s.c. injekcie bolo častejšie.

*Liečba akútneho infarktu myokardu s elevá*ciou ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú i.v. dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t. j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.

Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu - smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom i.v. podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po s.c. injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej s.c. aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-

Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2.deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4.deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom s.c. podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 - 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou i.v. infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa

aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom i.v. podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných s.c. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával s.c. enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín s.c. a i.v. potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po s.c. podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI.

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5% injekčným roztokom glukózy vo vode.

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s červeným polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie,

alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

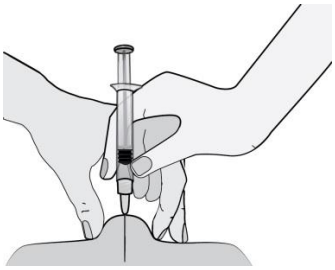
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

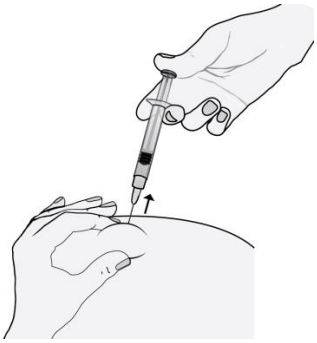
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

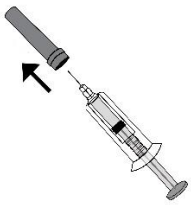
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

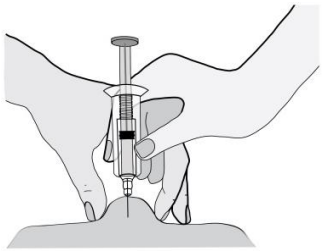


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

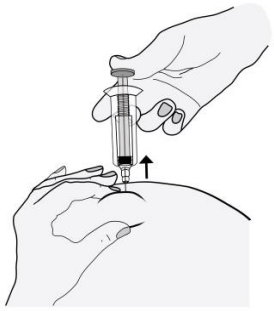
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



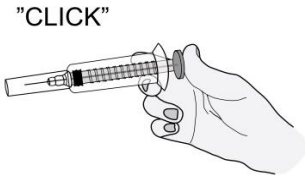
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

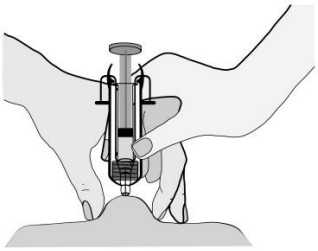
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

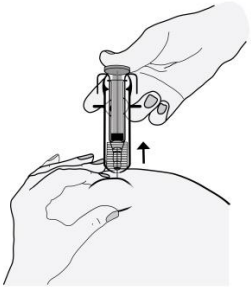
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.

- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

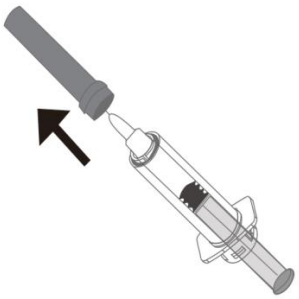
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

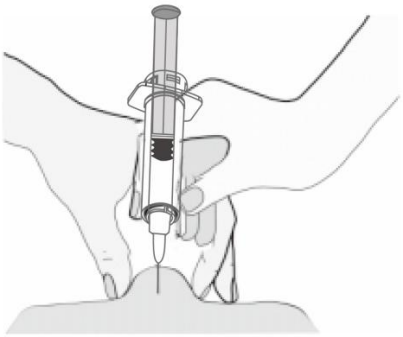


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

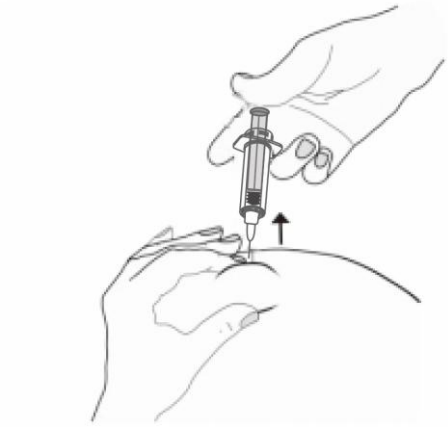
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



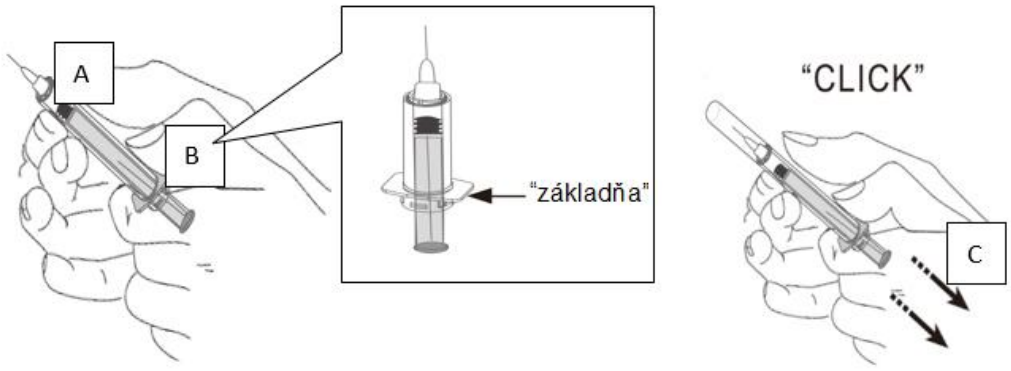
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 10 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 100 mg) v 1 ml vody na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná u dospelých:
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Akútny koronárny syndróm:

- Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
- Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).

U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou (s.c.) injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.

- U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
- U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. injekciou.
Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať s.c. injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)
Na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.

Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.). Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných s.c.). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako i.v. bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.

Starší ľudia
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15-30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pectoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez i.v. úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať s.c. injekciou.
Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a prebytočné množstvo zlikvidujte. Uvedomte si, že v niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie sa miesto vpichu nemá masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolus) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje s.c. injekcia.
Pri i.v. injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do i.v. linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné s.c. podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do i.v. linky v koncentrácii 300 IU (3 mg) /ml.

hmotnosť	**požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml**
[kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.

U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechaťdruhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť

biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pectoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej i.v./s.c. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší ľudia

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenekteplá za, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty

glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť riadiť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe

DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy –(AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: **krvácanie** [α] *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie** [α]	*veľmi časté:* **krvácanie** [α] *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**	*Časté*[b]*:* **Krvácanie**	*časté:* **krvácanie** [α] *zriedkavé:* **retroperitoneálne krvácanie**	*časté:* **krvácanie** [α] *menej časté:* **intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie**

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vého systému	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: **trombocytóza**[β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*veľmi časté*: **trombocytóza** [β] *časté:* **trombo-cytopénia**	*Neznáme:* **Trombocytopénia**	*menej časté:* **trombo-cytopénia**	*časté:* **trombocytóza**[β] **trombo-cytopénia** *veľmi zriedkavé:* **imuno-alergická trombo-cytopénia**

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. n (%)	**placebo jedenkrát denne s.c. n (%)**
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu = 0,008 #p hodnota oproti placebu = 0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) s.c, . bolo randomizovaných po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne s.c., alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28

[21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) s.c.) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility
V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronicku respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne s.c. enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie * p hodnota oproti placebu = 0,0002			

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne s.c., (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín s.c. alebo (iii) i.v. bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna

infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE) *interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli: - enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5) - enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrát denne**	**Enoxaparín jedenkrát denne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)

Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď s.c. injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo i.v. nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania s.c. injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú i.v. dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.

Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom i.v. podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po s.c. injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej s.c. aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-

Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom s.c. podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou i.v. infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa

aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom i.v. podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných s.c. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával s.c. enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín s.c. a i.v. potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po s.c. podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku v:

- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke s označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 a 90 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie,

alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu.Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

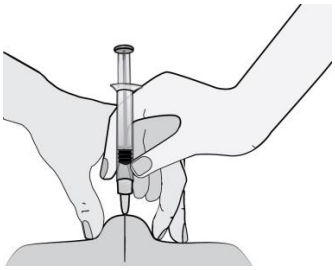
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

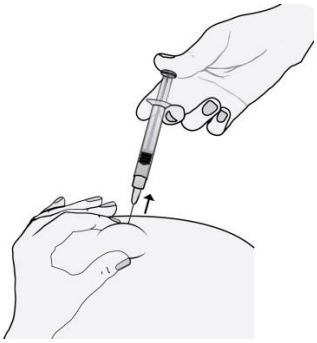
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

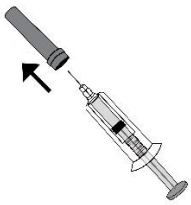
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli vypodloženej vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

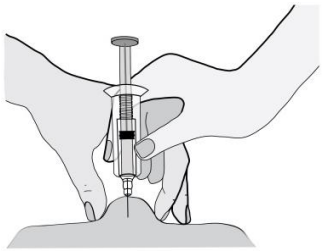


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

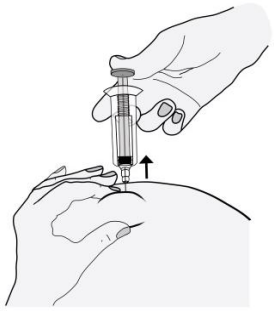
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



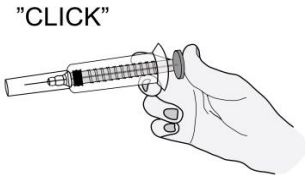
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

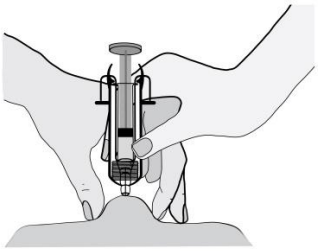
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

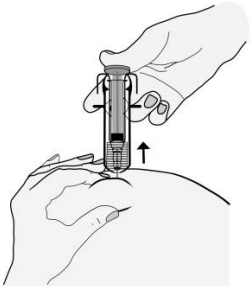
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.

- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

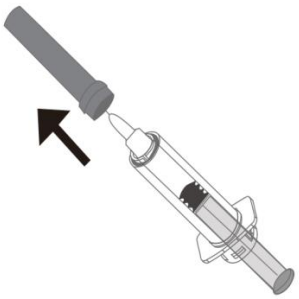
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

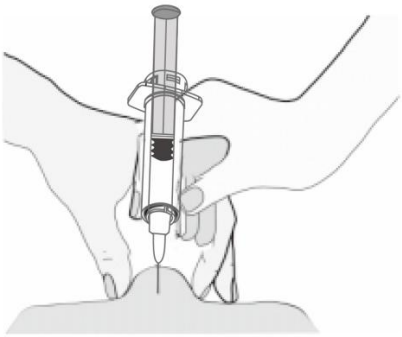


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

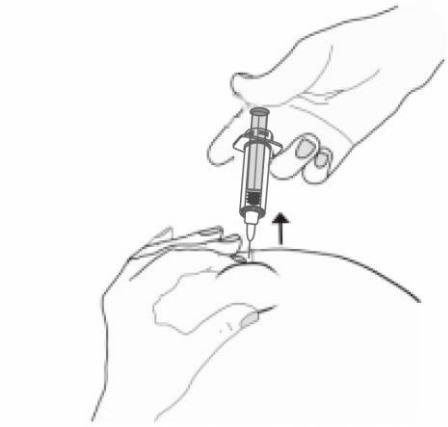
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



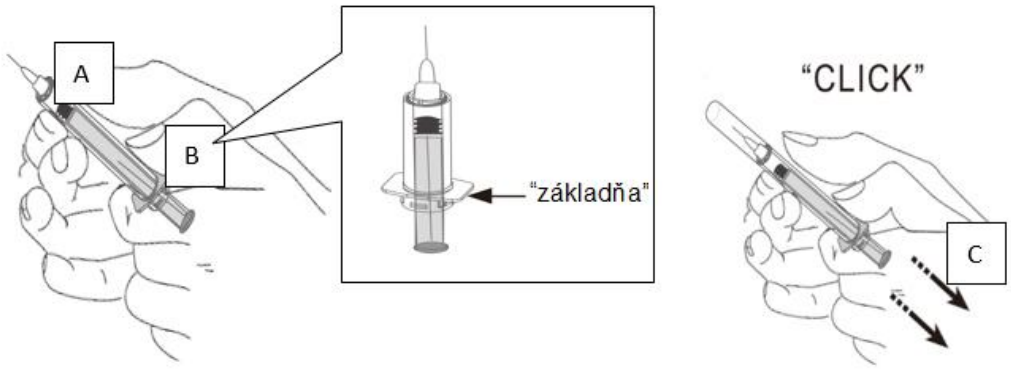
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 12 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 120 mg) v 0,8 ml vody na injekciu.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná dospelým na:
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
- Liečbu hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
- Akútny koronárny syndróm:
  - Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
  - Liečba akútneho infarktu myokardu s elevaciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
- U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).
U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 − 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

- U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.
    - U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
    - U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov
Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE
Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánne injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (*vena iliaca*) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy
Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)

- Na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.
  Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne. Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
  - Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti “Starší ľudia”.
  - U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti “Porucha funkcie obličiek” a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa začiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou injekciou s dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti “Porucha funkcie obličiek” a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózny bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 − 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánnou injekciou.

- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, mala by sa na dosiahnutie požadovaného množstva použiť kalibrovaná injekčná striekačka a prebytočné množstvo zlikvidovať. V niektorých prípadoch nie je

možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie by sa miesto podania nemalo masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
Pri intravenóznej injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do intravenóznej linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou je potrebné z infúzneho vaku odobrať 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstrániť. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného je potrebné vstreknúť do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do intravenóznej linky v koncentrácii 300 IU (3 mg)/ml.

hmotnosť	požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34.5	11.5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.

U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*

  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 − 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.

- *Pri dávkach používaných na liečbu*

  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 − 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 − 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pektoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej intravenóznej/subkutánnej injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší pacienti

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity (pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15−30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 − 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:
Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:

- inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty

glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

Lieky zvyšujúce hladinu draslíka
Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny pektoris a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe

DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: krvácanie [α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie [α]	*veľmi časté:* krvácanie [α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	*Časté*[b]*:* ***Krvácanie***	*časté:* krvácanie [α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie [α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: trombocytóza[β] *časté:* trombocytopénia	*menej časté:* trombocytopénia	*veľmi časté*: trombocytóza [β] *časté:* trombocytopénia	*Neznáme:* ***Trombocytopénia***	*menej časté:* trombocytopénia	*časté:* trombocytóza[β] trombocytopénia *veľmi zriedkavé:* imunoalergická trombocytopénia

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V .

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie subkutánne dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p hodnota oproti placebu = 0,008
#p hodnota oproti placebu = 0,537

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) subkutánne a boli randomizovaní po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej

štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) subkutánne) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie
* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE)
*interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli:
- enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5)
- enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo

všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**						**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrátdenne**	**Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózny nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej injekcie bolo častejšie.

*Liečba akútneho infarktu myokardu s elevá*ciou ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú intravenóznu dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0$,0001) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s

heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po subkutánnej injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej subkutánnej aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného.

Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom intravenóznom podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných subkutánnych dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou

bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie na podanie enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov so subkutánnymi dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po subkutánnom podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

S.c. injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

I.v. injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9%) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml roztoku v sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s fialovým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Balenia s:
- 2, 10 a 30 naplnenými striekačkami
- 10 a 30 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

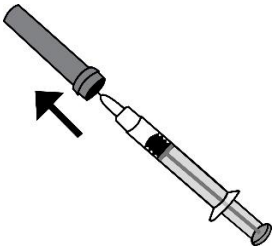
Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

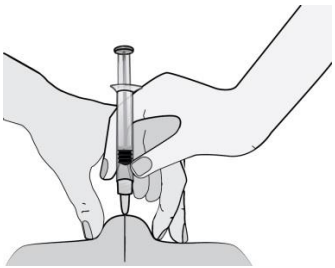


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.

Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka má priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

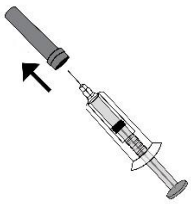
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

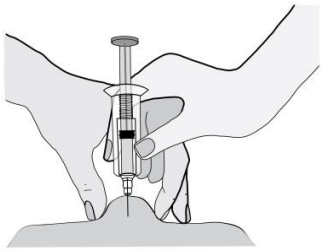


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

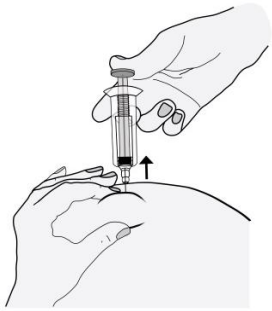
7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný

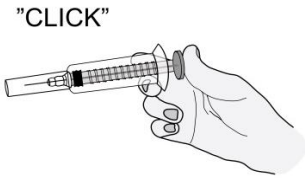
záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 15 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 150 mg) v 1 ml vody na injekciu.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná dospelým na:
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby.
- Liečbu hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
- Akútny koronárny syndróm:
  - Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
  - Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
- U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Pri chirurgických výkonoch so

stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).
U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 − 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.

- U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.
    - U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
    - U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov
Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE
Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánnou injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (*vena iliaca*) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy
Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)

- Na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.
  Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne. Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
  - Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti “Starší ľudia”.
  - U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti “Porucha funkcie obličiek” a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa začiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou injekčnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti “Porucha funkcie obličiek” a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózny bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 − 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 − 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánnou injekciou.

- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

Pri používaní ampuliek alebo viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, mala by sa na dosiahnutie požadovaného množstva použiť kalibrovaná injekčná striekačka a prebytočné množstvo zlikvidovať. V niektorých prípadoch nie je

možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie by sa miesto podania nemalo masírovať.

Poznámka pre naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom: bezpečnostný systém sa aktivuje na konci injekcie (pozri pokyny v časti 6.6).

Ak si bude pacient podávať subkutánnu injekciu sám, pacienta treba upozorniť, aby si veľmi pozorne prečítal pokyny v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku.

I.v. (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
Pri intravenóznej injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do intravenóznej linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť injekčný roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou je potrebné z infúzneho vaku odobrať 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstrániť. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného je potrebné vstreknúť do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do intravenóznej linky v koncentrácii 300 IU (3 mg)/ml.

hmotnosť	požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25.5	8.5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34.5	11.5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.

U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 − 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.

- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 − 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,

- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia
Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 − -30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pektoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej intravenóznej/subkutánnej injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 − 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída
U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou

Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší pacienti

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity (pozri časti 4.2 a 5.2).
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 − 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 − 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť
Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:
Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:

- inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

Lieky zvyšujúce hladinu draslíka
Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny pektoris a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke

3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u internýc h pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: krvácanie [α] *zriedkavé:* retro-peritoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie [α]	*veľmi časté:* krvácanie [α] *menej časté:* intrakraniál-ne krvácanie, retro-peritoneálne krvácanie	*Časté[b]:* ***Krvácanie***	*časté:* krvácanie [α] *zriedkavé:* retro-peritoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie [α] *menej časté:* intrakraniáln e krvácanie, retro-peritoneálne krvácanie

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u internýchh pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: trombocytóza[β] *časté:* trombocytopénia	*menej časté:* trombocytopénia	*veľmi časté*: trombocytóza [β] *časté:* trombocytopénia	*Neznáme:* ***Trombocytopénia***	*menej časté:* trombocytopénia	*časté:* trombocytóza[β] trombocytopénia *veľmi zriedkavé:* imunoalergická trombocytopénia

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali subkutánne 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p hodnota oproti placebu = 0,008
#p hodnota oproti placebu = 0,537

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) subkutánne a boli randomizovaní po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s

enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) subkutánne) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie
* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej

V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE)
*interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli:
- enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5)
- enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).

-
- *Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou*
-
- V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.
-
- Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).
-
- **Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT**

-

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

-
- Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:
-
- **Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov**

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
	Enoxaparín, všetky režimy	**Enoxaparín režim jedenkrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrát tdenne**	**Enoxaparín jedenkrát tdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %)	33 (7,4 %)	22 (4,2 %)	10 (2,5 %)	1 (7,1 %)	4 (10,3 %)	23 (5,4 %)

	(3,8 % – 6,0 %)	(5,0 % – 9,9 %)	(2,5 % – 5,9 %)	(0,9 % – 4,0 %)	(0 % – 22,6 %)	(0,3 % – 20,2 %)	(3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózny nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú intravenóznu dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený

v predchádzajúcich štúdiách t. j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu - smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po subkutánnej injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej subkutánnej aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 - 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 − 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 − 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom intravenóznom podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných subkutánnych dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov so subkutánnymi dávkami enoxaparínu sodného do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po subkutánnom podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

S.c. injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9%) alebo s 5 %injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

3 roky

Zriedený liek s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode

8 hodín

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku v sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s tmavomodrým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie;

Balenia s:
- 2, 10 a 30 naplnenými striekačkami
- 10 a 30 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽÍVANIE: NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu

v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

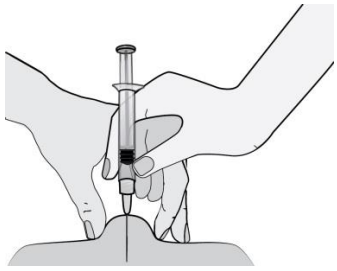
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

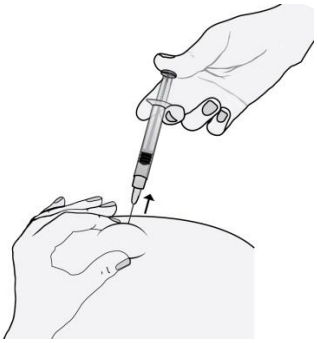
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

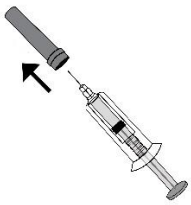
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

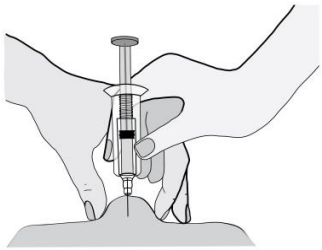


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

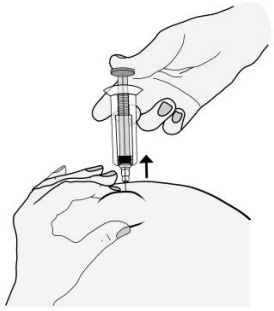
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



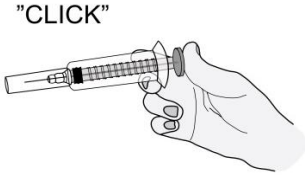
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do

domáceho odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá liekovka obsahuje enoxaparín sodný 30 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 300 mg) v 3,0 ml vody na injekciu.

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

Pomocná(-é) látka(-y) so známym účinkom

Benzylalkohol (45 mg v 3,0 ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná dospelým na:

- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby (VTE).
- Liečbu hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
- Akútny koronárny syndróm:
  - Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
  - Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom

Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.

- U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Pri chirurgických výkonoch so stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).
  U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.
- U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.
    - U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
    - U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánnou injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových

prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu (STEMI)

- Na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.
  Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne. Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
    - Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti “Starší ľudia”.
    - U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek “Porucha funkcie obličiek” a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa začiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti “Porucha funkcie obličiek” a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)

Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózny bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Inhixa viacdávková injekčná liekovka obsahuje benzylalkohol a nesmie sa používať u novorodencov a predčasne narodených detí (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánne injekciou.
- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje subkutánna. injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Pri používaní viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, mala by sa na dosiahnutie požadovaného množstva použiť kalibrovaná injekčná striekačka a prebytočné množstvo zlikvidovať. V niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie by sa miesto podania nemalo masírovať.

I.v. (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
Pri intravenóznej injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do intravenóznej linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom infúzneho roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s infúznym roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred inzufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť infúzny roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou je potrebné z infúzneho vaku odobrať 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstrániť. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného je potrebné vstreknúť do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do intravenóznej linky v koncentrácii 300 IU (3 mg)/ml.

hmotnosť	požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg)/ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.

U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH), na benzylalkohol alebo na ktorúkoľvek inú látku z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obsah benzylalkoholu (pozri časť 6.1) sa novorodencom alebo predčasne narodeným deťom nesmie podávať viaczložková liekovka obsahujúca enoxaparín sodný (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,

- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pektoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej intravenóznej/subkutánnej. injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6-8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou
Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší pacienti

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
- Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Benzylalkohol

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.
Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže objaviť toxicita, nie je známe. Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia.
Veľké objemy liekov obsahujúcich benzylalkohol by sa mali používať s opatrnosťou a iba v prípade potreby u pacientov s poškodením pečene alebo obličiek alebo u tehotných žien kvôli riziku nahromadenia benzylalkoholu a jeho toxicite (metabolická acidóza).

Sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku v rámci odporúčaného rozsahu dávok, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Keďže benzylalkohol môže prechádzať cez placentu, odporúča sa použiť prípravok, ktorý neobsahuje benzylalkohol.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny pektoris a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniachna liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časti 4.4 a „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α]	*veľmi časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	*Časté[b]:* ***Krvácanie***	*časté:* krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: trombocytóza[β] *časté:* trombocytopénia	*menej časté:* trombocytopénia	*veľmi časté*: trombocytóza[β] *časté:* trombocytopénia	*Neznáme:* ***Trombocytopénia***	*menej časté:* trombocytopénia	*časté:* trombocytóza[β] trombocytopénia *veľmi zriedkavé:* imunoalergická trombocytopénia

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3).
Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí vo veku do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali subkutánne 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p hodnota oproti placebu = 0,008
#p hodnota oproti placebu = 0,537

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) subkutánne a boli randomizovaní po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) subkutánne) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako

prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo n (%)
Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie
* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej
V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne subkutánne n (%)	heparín intravenózna liečba upravovaná podľa aPTT n (%)
Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)

• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE)
*interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli:

- enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5)
- enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi 3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N	**Enoxapa**	**Enoxaparín, všetky režimy**	**LMWH**

(%) (95 % CI)	rín, všetky režimy	Enoxaparín režim jedenkrát denne	Enoxaparín režim dvakrát denne	Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrátdenne	Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne	Enoxaparín s viac než jednou zmenou	schválené v EÚ
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózny nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú intravenóznu dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke

100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu - smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.
Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, $p = 0,27$ pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30. deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.

Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po subkutánnej injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej subkutánnej aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom intravenóznom podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných subkutánnych. dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného subkutánne do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po subkutánnom podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

S.c. injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

I.v. injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska môže byť liek po otvorení uchovaný maximálne 28 dní pri teplote nižšej ako 25 °C. Ďalšie časy a podmienky uchovávania počas použitia sú v zodpovednosti používateľa.

Po rozriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
Podmienky uchovávania po prvom otvorení a rozriedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla typu I s uzavretou gumovou injekčnou zátkou a bielym hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Veľkosť balenia 1 liekovka s obsahom 3 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podávať s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom

9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1132/071

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá liekovka obsahuje enoxaparín sodný 50 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 500 mg) v 5,0 ml vody na injekciu.

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

Pomocná(-é) látka(-y) so známym účinkom

Benzylalkohol (75 mg v 5,0 ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná dospelým na:
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby (VTE).
- Liečbu hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
- Akútny koronárny syndróm:
  - Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
  - Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom
Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.
- U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Pri chirurgických výkonoch so stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).
  U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.
- U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.
  - U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
  - U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov
Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE
Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánnou injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy
Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s elevaciou ST-segmentu (STEMI)

- Na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.
  Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.

- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne. Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí

sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.

- Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
- U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa začiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek
Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózny bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Inhixa viacdávková injekčná liekovka obsahuje benzylalkohol a nesmie sa používať u novorodencov a predčasne narodených detí (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánne injekciou.
- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Pri používaní viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S. c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, mala by sa na dosiahnutie požadovaného množstva použiť kalibrovaná injekčná striekačka a prebytočné množstvo zlikvidovať. V niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie by sa miesto podania nemalo masírovať.

I.v. (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
Pri intravenóznej injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do intravenóznej linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom infúzneho roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať

spolu s infúznym roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť infúzny roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou je potrebné z infúzneho vaku odobrať 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstrániť. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného je potrebné vstreknúť do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do intravenóznej linky v koncentrácii 300 IU (3 mg)/ml.

hmotnosť	požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.
U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) , na benzylalkohol alebo na ktorúkoľvek inú látku z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obsah benzylalkoholu (pozri časť 6.1) sa novorodencom alebo predčasne narodeným deťom nesmie podávať viaczložková liekovka obsahujúca enoxaparín sodný (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pektoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej intravenóznej/subkutánnej injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou
Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší pacienti

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Benzylalkohol

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.
Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže objaviť toxicita, nie je známe. Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia.
Veľké objemy liekov obsahujúcich benzylalkohol by sa mali používať s opatrnosťou a iba v prípade potreby u pacientov s poškodením pečene alebo obličiek alebo u tehotných žien kvôli riziku nahromadenia benzylalkoholu a jeho toxicite (metabolická acidóza).

Sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku v rámci odporúčaného rozsahu dávok, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenekteplaza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Keďže benzylalkohol môže prechádzať cez placentu, odporúča sa použiť prípravok, ktorý neobsahuje benzylalkohol.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny pektoris a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časti 4.4 a „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia* (pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α]	*veľmi časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	*Časté[b]:* ***Krvácanie***	*časté:* krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vých systé-mov	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatic-kého systému	*veľmi časté*: trombo-cytóza[β] *časté:* trombocyto-pénia	*menej časté:* trombocyto-pénia	*veľmi časté*: trombocytóza[β] *časté:* trombocyto-pénia	*Neznáme:* ***Trombocytopénia***	*menej časté:* trombocyto-pénia	*časté:* trombocytóza[β] trombocyto-pénia *veľmi zriedkavé:* imunoalergická trombocyto-pénia

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3).
Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí vo veku do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali subkutánne 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p hodnota oproti placebu = 0,008
#p hodnota oproti placebu = 0,537

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) subkutánne a boli randomizovaní po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) subkutánne) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo n (%)
Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie
* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s PE alebo bez nej
V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne subkutánne n (%)	heparín intravenózna liečba upravovaná podľa aPTT n (%)
Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE)
*interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli:
- enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5)
- enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi

3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
		Enoxaparín režim jedenkrát denne	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrátdenne**	**Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)

Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózny nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú intravenóznu dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t. j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.

Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, p = 0,27 pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30. deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po subkutánnej injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej subkutánnej aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom intravenóznom podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných subkutánnych dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného subkutánne do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po subkutánnom podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

S.c. injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

I.v. injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska môže byť liek po otvorení uchovaný maximálne 28 dní pri teplote nižšej ako 25 °C. Ďalšie časy a podmienky uchovávania počas použitia sú v zodpovednosti používateľa.

Po rozriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
Podmienky uchovávania po prvom otvorení a rozriedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla typu I s uzavretou gumovou injekčnou zátkou sivým hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Veľkosť balenia 5 liekoviek s obsahom 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podávať s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1132/072

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá liekovka obsahuje enoxaparín sodný 100 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 1 000 mg) v 10,0 ml vody na injekciu.

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.

Enoxaparín sodný je biologické liečivo získané alkalickou depolymerizáciou benzylesteru heparínu derivovaného z prasacej črevnej sliznice.

Pomocná(-é) látka(-y) so známym účinkom

Benzylalkohol (150 mg v 10,0 ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inhixa je indikovaná dospelým na:

- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevenciu venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venóznej tromboembolickej choroby (VTE).
- Liečbu hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.
- Akútny koronárny syndróm:
  - Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa užíva perorálne.
  - Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) vrátane pacientov, u ktorých sa plánuje konzervatívna (farmakologická) liečba alebo pacientov s následnou perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom

Individuálne riziko tromboembólie u pacientov možno odhadnúť pomocou validovaného modelu stratifikácie rizika.

- U pacientov so stredným rizikom vzniku tromboembólie je odporúčaná dávka 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Pri chirurgických výkonoch so stredným rizikom sa ukázalo ako účinné a bezpečné začať podávať enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) pred operáciou (2 hodiny pred operáciou).
  U pacientov so stredným rizikom je potrebné pokračovať v profylaxii enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita), až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.
- U pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je odporúčaná dávka 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného jedenkrát denne subkutánnou injekciou so začatím prednostne 12 hodín pred operáciou. Ak je potrebné začať profylaxiu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženú ortopedickú operáciu), posledná injekcia sa nemá podať neskôr ako 12 hodín pred operáciou a pokračovať 12 hodín po operácii.
  - U pacientov podrobujúcich sa veľkej ortopedickej operácii sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 5 týždňov.
  - U pacientov s vysokým rizikom venóznej tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznej tromboembólie u interných pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánnou injekciou. Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje najmenej na 6 až 14 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). Prínos liečby trvajúcej viac ako 14 dní sa nepotvrdil.

Liečba DVT a PE

Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánnou injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).
Režim musí zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia a vyhodnotenia rizika tromboembólie a rizika krvácania. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne sa má použiť u nekomplikovaných pacientov s nízkym rizikom rekurencie VTE. U všetkých ostatných pacientov, ako sú pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým ochorením, rekurentnou VTE alebo proximálnou trombózou (vena iliaca) sa má použiť dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Liečba enoxaparínom sodným sa predpisuje priemerne na 10 dní. Liečbu perorálnymi antikoagulanciami treba začať, keď je to vhodné (pozri "Prechod medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulanciami" na konci časti 4.2).

Pri predĺženej liečbe hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich rekurencie u pacientov s aktívnou rakovinou musia lekári dôkladne posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania pacienta.
Odporúčané dávkovanie predstavuje 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaných dvakrát denne formou subkutánnej injekcie po dobu 5 – 10 dní, po ktorom nasleduje dávka 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávaná raz denne vo forme subkutánnej injekcie počas obdobia do 6 mesiacov. Prínos kontinuálnej antikoagulačnej terapie sa má opätovne zhodnotiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu sodného.
U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má dávka znížiť na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

Počas dialýzy sa má enoxaparín sodný zaviesť do arteriálnej linky na začiatku dialýzy. Účinok tejto dávky je zvyčajne dostatočný pre 4-hodinovú dialýzu, ak sa však zistí prítomnosť fibrínových

prstencov, napríklad pri dialýze trvajúcej dlhšie ako je bežné, môže sa podať ďalšia dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov používajúcich enoxaparín sodný na profylaxiu alebo na liečbu v priebehu podávania dialýzy.

Akútny koronárny syndróm: liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) a akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI)

- Na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánnou injekciou podávanou v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V liečbe treba pokračovať minimálne 2 dni a potom až do klinickej stabilizácie. Zvyčajná dĺžka liečby je 2 až 8 dní.
  Všetkým pacientom sa odporúča podávať kyselinu acetylsalicylovú, ak nie je kontraindikovaná, so začiatočnou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.
- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu STEMI je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného jedna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg) podaná intravenózne plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne. Následne sa podáva dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo dovtedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolytikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
  - Dávka u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedená v časti "Starší ľudia".
  - U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako ôsmimi hodinami pred insufláciou balónu, musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna bolusová dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného nebola u pediatrickej populácie stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti
Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek "Porucha funkcie obličiek" a časť 4.4).
Na liečbu akútneho STEMI u pacientov vo veku 75 a viac rokov, sa začiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). Dávka u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedená nižšie v časti "Porucha funkcie obličiek" a v časti 4.4.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časti 5.1 a 5.2) a treba u nich postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
Závažná porucha funkcie obličiek

Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkami pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [15 – 30] ml/min):

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti podávaných subkutánne raz denne
Liečba nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózny bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčanej dávky sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

Stredne ťažká a mierna porucha funkcie obličiek
Aj keď pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) alebo miernou (klírens kreatinínu 50– 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné dávku upravovať, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie.

Inhixa viacdávková injekčná liekovka obsahuje benzylalkohol a nesmie sa používať u novorodencov a predčasne narodených detí (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Inhixa nie je indikovaná na intramuskulárne použitie a nemá sa podávať touto cestou.

Na profylaxiu venóznej tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou, na liečbu nestabilnej angíny pektoris a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánne injekciou.

- Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
- Na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

Pri používaní viacdávkových injekčných liekoviek sa odporúča použiť tuberkulínovú injekčnú striekačku alebo ekvivalent, aby sa tým zabezpečilo, že bude do injekčnej striekačky natiahnutý správny objem lieku.

S.c. injekčná technika

Injekcia enoxaparínu sodného sa má podávať pacientovi prednostne v ležiacej polohe hlbokou s.c. injekciou.

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie sa z nej nemá odstreknúť vzduchová bublina, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, mala by sa na dosiahnutie požadovaného množstva použiť kalibrovaná injekčná striekačka a prebytočné množstvo zlikvidovať. V niektorých prípadoch nie je možné dosiahnuť presnú dávku kvôli kalibrácii (dielikom) na injekčnej striekačke, vtedy treba objem zaokrúhliť na najbližšiu hodnotu (najbližší dielik).

Injekcia sa má podávať striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa zavedie kolmo do kožného záhybu vytvoreného medzi palcom a ukazovákom. Kožný záhyb sa nemá uvoľniť dovtedy, kým injekcia nie je podaná celá. Po podaní injekcie by sa miesto podania nemalo masírovať.

I.v. (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútneho STEMI)

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánna injekcia.
Pri intravenóznej injekcii sa môže použiť buď viacdávková injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka.
Enoxaparín sodný sa má podať do intravenóznej linky. Nemá sa miešať ani podávať spolu s inými liekmi. Na zabránenie možnosti zmiešania enoxaparínu sodného s inými liekmi sa musí vybraný intravenózny prístup pred a aj po intravenóznej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom infúzneho roztoku chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy vo vode, aby sa vyčistil prístup pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s infúznym roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode.

Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)
Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky sa nadbytočný objem musí odstreknúť tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenóznej linky.

Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako8 hodinami pred insufláciou balónu
Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to vtedy, keď bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Na zabezpečenie presného odmerania malého objemu injekcie sa odporúča nariediť liek na 300 IU/ml (3 mg/ml). Na dosiahnutie koncentrácie 300 IU/ml (3 mg/ml) s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (t. j. použiť infúzny roztok chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčný roztok glukózy vo vode) nasledujúcim spôsobom:
Injekčnou striekačkou je potrebné z infúzneho vaku odobrať 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstrániť. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného je potrebné vstreknúť do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariedeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenóznej linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariedeného roztoku (ml) = hmotnosť pacienta (kg) x 0,1] alebo podľa nižšie uvedenej tabuľky. Riedenie roztoku sa odporúča robiť bezprostredne pred použitím.

Objem roztoku, ktorý má byť po nariedení podaný do intravenóznej linky v koncentrácii 300 IU (3 mg)/ml.

hmotnosť	požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		objem, ktorý má byť podaný po nariedení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)
Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International Normalised Ratio (INR)] s cieľom sledovať účinok VKA.
Nakoľko je tu časový interval, kým VKA dosiahne svoj maximálny účinok, liečba enoxaparínom sodným musí pokračovať v konštantnej dávke tak dlho, ako je to nutné na udržanie INR v požadovanom terapeutickom rozsahu v danej indikácii v dvoch po sebe nasledujúcich testoch.
U pacientov liečených VKA je potrebné liečbu VKA ukončiť a prvú dávku enoxaparínu sodného podať vtedy, keď INR poklesne pod terapeutický rozsah.

Prechod medzi enoxaparínom sodným a priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAC)
U pacientov, ktorí dostávajú v súčasnosti enoxaparín sodný, je potrebné ukončiť túto liečbu a začať s užívaním DOAC od 0 do 2 hodín pred časom určeným pôvodne na podanie ďalšej dávky enoxaparínu sodného, dávkovanie DOAC sa má použiť tak, ako je uvedené v jeho SPC.
U pacientov, ktorí užívajú v súčasnosti DOAC, sa má prvá dávka enoxaparínu sodného podať v čase, kedy sa pôvodne mala užiť ďalšia dávka DOAC.

Podanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, odporúča sa dôsledné neurologické monitorovanie kvôli riziku neuraxiálnych hematómov (pozri časť 4.4).

- *Pri dávkach používaných na prevenciu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri profylaktických dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 12 hodín.
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 12 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 24 hodín.
  Začatie liečby enoxaparínom sodným v dávke 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny pred operáciou nie je kompatibilné s neuraxiálnou anestéziou.
- *Pri dávkach používaných na liečbu*
  Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri kuratívnych dávkach a zavedením ihly alebo katétra sa musí zachovať časový interval bez punkcie najmenej 24 hodín (pozri aj časť 4.3).
  Pri kontinuálnych technikách sa má zachovať podobný posun najmenej 24 hodín pred odstránením katétra.
  Pre pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30] ml/min treba uvažovať so zdvojnásobením časového intervalu punkcia/zavedenie katétra alebo odstránenie katétra na najmenej 48 hodín.
  Pacienti dostávajúci dávky dvakrát denne (t. j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denne alebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne) majú vynechať druhú dávku enoxaparínu kvôli umožneniu dostatočného časového posunu pre zavedenie alebo odstránenie katétra.

Hladina anti-Xa je v týchto časových bodoch stále ešte detekovateľná a toto posunutie negarantuje, že sa zabráni vytvoreniu neuraxiálneho hematómu.
Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos-riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) , na benzylalkohol alebo na ktorúkoľvek inú látku z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej imunitou za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, so žalúdočnočrevným vredom, s prítomnosťou malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnou operáciou mozgu, chrbtice alebo oka, so známymi alebo suspektnými varixami ezofágu, s arteriovenóznymi malformáciami, s vaskulárnou aneuryzmou alebo s veľkými intraspinálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obsah benzylalkoholu (pozri časť 6.1) sa novorodencom alebo predčasne narodeným deťom nesmie podávať viaczložková liekovka obsahujúca enoxaparín sodný (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú biologické lieky. Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWH). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinnosťou a bezpečnosťou. Následkom toho majú rozdielnu farmakokinetiku a biologickú aktivitu (napr. antitrombínovú aktivitu a interakciu s krvnými doštičkami). Preto treba venovať osobitnú pozornosť špecifickým pokynom na používanie pre každý z týchto liekov a dodržiavať ich.

Anamnéza HIT (> 100 dní)

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s anamnézou imunitne sprostredkovanej HIT za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávať niekoľko rokov.
U pacientov s anamnézou (> 100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

Monitorovanie počtu krvných doštičiek

U pacientov trpiacich rakovinou, u ktorých počet krvných doštičiek klesol pod 80 G/l, možno antikoagulačnú liečbu zvážiť len individuálne na základe jednotlivých prípadov, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať.

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom.
Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča zmerať počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom merať pravidelne počas liečby.
Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné zmerať počet krvných doštičiek. Pacienti musia byť upovedomení, že takéto príznaky sa môžu objaviť a ak sa to stane, musia informovať svojho lekára.
V praxi, ak sa potvrdí signifikantný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

Krvácanie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie.
Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.
Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

- porucha hemostázy,
- peptický vred v anamnéze,
- nedávno prekonaná ischemická mozgová príhoda,
- ťažká arteriálna hypertenzia,
- nedávna diabetická retinopatia,
- neurologický alebo oftalmologický chirurgický výkon,
- súbežné podávanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu (pozri časť 4.5).

Laboratórne vyšetrenia

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venóznej tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek alebo na väzbu fibrinogénu na krvné doštičky.
Pri vyšších dávkach enoxaparínu sa môže zvýšiť aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a aktivovaný čas koagulácie (ACT). Predĺženia aPTT a ACT a zvýšený antitrombotický účinok enoxaparínu sodného nie sú v lineárnom vzťahu, a preto tieto hodnoty nie sú pre sledovanie účinku enoxaparínu sodného vhodné ani spoľahlivé.

Spinálna/Epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia

Spinálna/epidurálna anestézia alebo lumbálna punkcia sa nesmie robiť v priebehu 24 hodín od podania enoxaparínu sodného v terapeutických dávkach (pozri tiež časť4.3).
Pri súbežnom použití enoxaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcie boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcie je potrebné na zníženie rizika vzniku krvácania vziať do úvahy farmakokinetický profil enoxaparínu sodného (pozri časť 5.2). Zavedenie alebo odstraňovanie epidurálneho katétra alebo lumbálnej punkcie je najlepšie robiť vtedy, keď je antikoagulačný účinok enoxaparínu nízky; avšak presný čas, kedy sa dosiahne dostatočne nízky antikoagulačný účinok u konkrétneho pacienta, nie je známy. U pacientov s klírensom kreatinínu [15 – 30 ml/minúta] je potrebné zvažovať aj ďalšie okolnosti, pretože eliminácia enoxaparínu trvá dlhšie (pozri časť 4.2).

Ak sa lekár rozhodne podať antikoagulačnú liečbu v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou/analgéziou alebo lumbálnou punkciou, je potrebné často monitorovať akékoľvek prejavy a príznaky neurologického poškodenia, ako je bolesť pozdĺž chrbtice, zmyslové a motorické ťažkosti (necitlivosť alebo slabosť dolných končatín), poruchy činnosti hrubého čreva a/alebo močového mechúra. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď informovať lekára, ak spozoruje niektorý z vyššie uvedených prejavov alebo príznakov. Pri podozrení na prejavy alebo príznaky spinálneho hematómu je potrebná urgentná diagnostika a okamžitá liečba, vrátane zváženia dekompresie miechy, aj keď táto liečba nemusí zabrániť alebo zvrátiť neurologické následky.

Nekróza kože/kožná vaskulitída

Pri LMWH bola hlásená nekróza kože a kožná vaskulitída, v takých prípadoch treba okamžite liečbu ukončiť.

Perkutánne koronárne revaskularizačné výkony

Aby sa minimalizovalo riziko krvácania pri cievnych inštrumentálnych výkonoch uskutočňovaných počas liečby nestabilnej angíny pektoris, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi dávkami enoxaparínu sodného. Je to dôležité preto, aby sa dosiahla hemostáza v mieste punkcie po PCI. V prípade, že sa použije uzatváracia pomôcka, puzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, puzdro cievneho vodiča (sheat) sa má odstrániť po 6 hodinách po poslednej intravenóznej/subkutánnej injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 – 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú príznaky krvácania alebo hematóm.

Akútna infekčná endokarditída

U pacientov s akútnou infekčnou endokarditídou sa používanie heparínu obvykle neodporúča kvôli riziku krvácania do mozgu. Ak sa jeho použitie považuje za absolútne nevyhnutné, rozhodnutie treba urobiť len po starostlivom individuálnom posúdení pomeru prínos-riziko.

Umelá mechanická srdcová chlopňa

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprofylaxie, sa zaznamenali ojedinelé prípady trombózy umelej srdcovej chlopne. Nejasné okolnosti, vrátane základného ochorenia a nedostatočných klinických údajov, obmedzujú zhodnotenie týchto prípadov. Niektoré z týchto prípadov boli gravidné ženy, u ktorých trombóza spôsobila smrť matky a plodu.

Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou
Používanie enoxaparínu sodného u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou za účelom tromboprofylaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

Starší pacienti

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.
Starší pacienti (hlavne 80-roční a starší) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov starších ako 75 rokov liečených na STEMI možno zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity(pozri časti 4.2 a 5.2).
- Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).
Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri používaní enoxaparínu sodného kvôli zvýšenému potenciálu krvácania. Úprava dávky na základe monitorovania hladiny anti-Xa nie je spoľahlivá u pacientov s cirhózou pečene a neodporúča sa (pozri časť 5.2).

Nízka hmotnosť

Pacienti s nízkou hmotnosťou (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) sú pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu sodného (neupravených podľa hmotnosti pacienta) vystavení vyššiemu účinku lieku, čo

môže viesť k vyššiemu riziku krvácania. Preto sa odporúča starostlivé klinické sledovanie takýchto pacientov (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu.

Hyperkaliémia

Heparíny môžu potláčať sekréciu aldosterónu v nadobličkách, čo spôsobuje hyperkaliémiu (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu draslíka (pozri časť 4.5). Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny draslíka, najmä u rizikových pacientov.

Benzylalkohol

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.
Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže objaviť toxicita, nie je známe. Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia.
Veľké objemy liekov obsahujúcich benzylalkohol by sa mali používať s opatrnosťou a iba v prípade potreby u pacientov s poškodením pečene alebo obličiek alebo u tehotných žien kvôli riziku nahromadenia benzylalkoholu a jeho toxicite (metabolická acidóza).

Sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku v rámci odporúčaného rozsahu dávok, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) bola v súvislosti s liečbou enoxaparínom hlásená s neznámou frekvenciou. V čase predpisu liečiva je pacientov potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch ochorenia a dôkladne ich sledovať z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, používanie enoxaparínu treba okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie sa neodporúča

Lieky ovplyvňujúce hemostázu (pozri časť 4.4)

Pred začiatkom terapie enoxaparínom sa odporúča prerušiť liečbu niektorými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu, pokiaľ nie sú striktne indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivé príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku,
- iné trombolytiká (napr. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulanciá (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom sodným s opatrnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
  - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
  - dextran 40,
  - systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom sodným pri starostlivom klinickom a laboratórnom monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.
Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3). Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny. Enoxaparín možno používať počas gravidity len ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia. Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u tehotných žien neexistuje dôkaz zvýšeného rizika krvácania, trombocytopénie alebo osteoporózy v porovnaní s rizikom pozorovaným u žien, ktoré nie sú gravidné, okrem rizika, ktoré sa pozorovalo u tehotných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

Ak sa plánuje epidurálna anestézia, odporúča sa predtým ukončiť liečbu enoxaparínom sodným (pozri časť 4.4).

Keďže benzylalkohol môže prechádzať cez placentu, odporúča sa použiť prípravok, ktorý neobsahuje benzylalkohol.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nezmenený enoxaparín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčiacich potkanov je prechod enoxaparínu alebo jeho metabolitov do mlieka veľmi nízky. Perorálna absorpcia enoxaparínu je nepravdepodobná. Inhixa sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom sodným týkajúce sa fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu DVT, 559 pacientov s PE alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu DVT, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny pektoris a non-Q-infarktu myokardu a 10 176 pacientov na liečbu akútneho STEMI.

Režim podávania enoxaparínu sodného v klinickom skúšaní sa menil v závislosti od indikácií. Pri prevencii DVT po operácii alebo u pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility bola dávka enoxaparínu sodného 4 000 IU (40 mg) subkutánne jedenkrát denne. Pri liečbe DVT s PE alebo bez nej dostávali pacienti dávku buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických skúšaniach na liečbu nestabilnej angíny a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdii na liečbu akútneho STEMI sa podával enoxaparín sodný v dávke 3 000 IU (30 mg) intravenózne ako bolus a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

V klinických skúšaniach boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časti 4.4 a „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Bezpečnostný profil enoxaparínu na predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou je podobný ako bezpečnostný profil liečiva na liečbu DVT a PE.

V súvislosti s liečbou enoxaparínom bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: krvácanie, hemoragická anémia*, trombocytopénia, trombocytóza
Zriedkavé: eozinofília*
Zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopénie s trombózou, u niektorých bola trombóza komplikovaná orgánovým infarktom alebo ischémiou končatiny (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému
Časté: alergická reakcia
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane šoku*

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy*

Poruchy ciev
Zriedkavé: spinálny hematóm* (alebo neuraxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transaminázy > 3-násobok hornej hranice normálu)
Menej časté: hepatocelulárne poškodenie pečene*,
Zriedkavé: cholestatické poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: urtikária, pruritus, erytém
Menej časté: bulózna dermatitída
Zriedkavé: alopécia*
Zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzlíky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzlíky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.
Neznáme: Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
Menej časté: lokálne podráždenie, kožná nekróza v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: hyperkaliémia*(pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
Patrilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za veľké krvácanie považovalo (1) to, ktoré spôsobilo závažnú klinickú udalosť alebo (2) to, pri ktorom bol pokles hemoglobínu ≥ 2 g/dl alebo ktoré si vyžiadalo transfúziu 2 alebo viac jednotiek krvných prípravkov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie za vždy považovalo za veľké.
Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánových systémov	Prevencia u chirurgických pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	*veľmi časté*: krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α]	*veľmi časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	*Časté[b]*: ***Krvácanie***	*časté:* krvácanie[α] *zriedkavé:* retroperitoneálne krvácanie	*časté:* krvácanie[α] *menej časté:* intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

[α]: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematúria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.
[b]: frekvencia na základe retrospektívnej štúdie vychádzajúcej z registra zahŕňajúceho 3 526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza (pozri časť 4.4 Monitorovanie počtu krvných doštičiek)

Trieda orgáno-vých systém ov	Prevencia u chirurgic-kých pacientov	Prevencia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnou rakovinou	Liečba pacientov s nestabilnou angínou pektoris a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruch y krvi a lymfati c-kého systém u	*veľmi časté*: trombo-cytóza[β] *časté:* trombocyt o-pénia	*menej časté:* trombocyto-pénia	*veľmi časté*: trombocytóz a[β] *časté:* trombocyto-pénia	*Neznáme:* ***Trombocyto pénia***	*menej časté:* trombocyto-pénia	*časté:* trombocytóz a[β] trombocyto-pénia *veľmi zriedkavé:* imunoalergic ká trombocyto-pénia

[β]: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10^9/l

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Intravenózne podávanie benzylalkoholu sa spája s vážnymi nežiaducimi účinkami a úmrtiami u novorodencov (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) (pozri časť 4.3).
Benzylalkohol môže tiež spôsobiť toxické reakcie u dojčiat a detí vo veku do 3 rokov v dôsledku zvýšeného rizika nahromadenia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácavým komplikáciám. Po perorálnom podaní, dokonca aj vysokých dávok, nie je pravdepodobné, že sa enoxaparín sodný absorbuje.

Liečba

Antikoagulačný účinok enoxaparínu možno do veľkej miery neutralizovať pomalým intravenóznym podaním protamínu. Dávka protamínu závisí od dávky podaného enoxaparínu sodného; 1 mg protamínu neutralizuje antikoagulačný účinok 100 IU (1 mg) enoxaparínu sodného, ak bol enoxaparín podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín podaný pred viac ako 8 hodinami alebo ak je potrebná druhá dávka protamínu, môže sa podať infúzia protamínu v dávke 0,5 mg protamínu na 100 IU (1 mg) podaného enoxaparínu sodného. 12 hodín po podaní enoxaparínu nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy (ani pri vysokých dávkach protamínu) nezneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01AB05

Inhixa je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Účinnou látkou je sodná soľ.

V *in-vitro* purifikovanom systéme má enoxaparín sodný vysokú anti-Xa aktivitu (približne 100 IU/mg) a nízku anti-IIa alebo antitrombínovú aktivitu (približne 28 IU/mg) s pomerom 3,6. Tieto antikoagulačné aktivity sú sprostredkované antitrombínom (ATIII), čo má za následok antitrombotické účinky u ľudí.

Okrem anti-Xa/IIa aktivity boli identifikované u zdravých ľudí a u pacientov, ako aj na predklinických modeloch, ďalšie antitrombotické a protizápalové vlastnosti enoxaparínu. Patrí sem ATIII-dependentná inhibícia ďalších koagulačných faktorov ako je faktor VIIa, indukcia uvoľňovania endogénneho inhibítora cesty tkanivového faktora (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)) a znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu.
Keď sa enoxaparín sodný používa ako profylaktická liečba, nemá významný vplyv na aPTT. Keď sa používa ako kuratívna liečba, aPTT sa môže predĺžiť o 1,5 – 2,2-násobok kontrolného času pri maxime účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
V dvojito zaslepenej štúdii predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickú chorobu a predtým počas hospitalizácie dostávali subkutánne 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej profylaxie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne veľké krvácanie.
Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou profylaxiou	90 (100)	89 (100)
celkovo VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• celkovo DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• proximálna DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p hodnota oproti placebu = 0,008
#p hodnota oproti placebu = 0,537

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorenia podstupujúcich operáciu s náhradou bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) subkutánne a boli randomizovaní po prepustení na buď enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdii bol výskyt VTE počas predĺženej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p = 0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Pokiaľ ide o veľké krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

Predĺžená profylaxia DVT po onkologickej operácii
Dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia, porovnávala bezpečnosť a účinnosť štvortýždňového a jednotýždňového režimu profylaktického podávania enoxaparínu sodného u 332 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnej operácii z dôvodu rakoviny v brušnej alebo panvovej oblasti. Pacienti dostávali enoxaparín sodný (4 000 IU (40 mg) subkutánne) denne počas 6 až 10 dní a boli náhodne zaradení na liečbu enoxaparínom sodným alebo placebom počas ďalších 21 dní. Bilaterálna venografia sa realizovala medzi 21. a 31. dňom alebo skôr, ak sa vyskytli príznaky venózneho tromboembolizmu. Pacienti boli potom 3 mesiace sledovaní. Profylaxia enoxaparínom sodným počas 4 týždňov po operácii z dôvodu rakoviny v oblasti brucha alebo panvy štatisticky významne znížila výskyt venograficky preukázanej trombózy v porovnaní s profylaxiou enoxaparínom sodným počas jedného týždňa. Výskyt venózneho tromboembolizmu na konci dvojito zaslepenej fázy bol 12,0 % (n = 20) v skupine s placebom a 4,8 % (n = 8) v skupine s enoxaparínom sodným; p = 0,02. Tento rozdiel pretrvával tri mesiace [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Neboli rozdiely vo výskyte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevencia venóznej tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u interných pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne vény, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).
Celkovo bolo v štúdii zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo n (%)
Všetci liečení interní pacienti počas akútneho ochorenia	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkovo VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• celkovo DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• proximálna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózne tromboembolické udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie
* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Približne 3 mesiace po zaradení zostával výskyt VTE štatisticky významne nižší v skupine liečenej enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) v porovnaní so skupinou liečenou placebom.
Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt veľkého krvácania 1,1 % v skupine s placebom, 11,7 % a 0,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg).

Liečba DVT s pľúcnou embóliou alebo bez nej
V multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu warfarínom sodným (dávka bola upravená podľa protrombínového času s cieľom dosiahnuť INR 2,0 až 3,0) so začiatkom v priebehu 72 hodín od začatia liečby enoxaparínom sodným alebo štandardnej liečby heparínom a pokračovaním počas 90 dní. Enoxaparín sodný alebo štandardná liečba heparínom sa podávala minimálne 5 dní a dovtedy, kým sa nedosiahol cieľový INR warfarínu sodného. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	enoxaparín sodný 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne subkutánne n (%)	heparín intravenózna liečba upravovaná podľa aPTT n (%)
Všetci liečení pacienti s DVT s PE alebo bez nej	298 (100)	312 (100)	290 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximálna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venózna tromboembolická udalosť (DVT a/alebo PE)
*interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe celkovej VTE boli:
- enoxaparín sodný jedenkrát denne oproti heparínu (-3,0 až 3,5)
- enoxaparín sodný každých 12 hodín oproti heparínu (-4,2 až 1,7).

Veľké krvácanie bolo 1,7 % v skupine s enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne, 1,3 % v skupine s enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne a 2,1 % v skupine s heparínom.

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnou rakovinou

V klinických skúšaniach s obmedzeným počtom pacientov sa miera hlásení rekurentných venóznych tromboembólií (VTE) u pacientov liečených enoxaparínom podávaným raz alebo dvakrát denne počas 3 – 6 mesiacov ukazuje byť porovnateľná s pacientmi užívajúcimi warfarín.

Účinnosť v reálnej praxi sa hodnotila v skupine 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym rakovinovým ochorením z medzinárodného registra RIETE, ktorý zlučuje pacientov s VTE a inými trombotickými ochoreniami. 3526 pacientov dostávalo enoxaparín subkutánne po dobu maximálne 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo subkutánny tinzaparín alebo dalteparín. Spomedzi

3526 pacientov na liečbe enoxaparínom 891 pacientov dostávalo dávku 1,5 mg/kg raz denne ako počiatočnú terapiu a rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne raz denne); u 1854 pacientov sa uplatnila liečebná schéma s počiatočným dávkovaním 1,0 mg/kg dvakrát denne a následne dostávali rozšírenú liečbu po dobu do 6 mesiacov (výlučne dvakrát denne); a 687 pacientov dostávalo dávku 1,0 mg/kg dvakrát denne ako počiatočnú liečbu, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg raz denne (prechod z dávkovania dvakrát denne na raz denne) ako predĺžená liečba po dobu do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny liečebného režimu predstavovala 17 dní a medián trvania liečby do spomínanej zmeny bol 8 dní. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v miere rekurencie VTE medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku), pričom enoxaparín splnil vopred stanovené kritérium neinferiority 1,5 (HR upravené pre relevantné kovarianty 0,817; 95 % CI: 0,499 – 1,336). Čo sa týka relatívneho rizika veľkého krvácania (fatálneho alebo bez následku smrti) a úmrtnosti zo všetkých príčin, nepreukázal sa žiadny štatisticky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami (pozri tabuľku).

Tabuľka: Výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti v štúdii RIETECAT

Výsledok	**Enoxaparín n = 3526**	**Iné nízkomolekulové heparíny (LMWH) n = 925**	**Upravený pomer rizika, aHR: enoxaparín/iné LMWH [95 % interval spoľahlivosti, CI]**
Rekurencia VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499 – 1,336]
Veľké krvácanie	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899 – 2,577]
Menšie krvácanie	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550 – 1,410]
Celková smrť	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813 – 1,165]

Prehľad výsledkov jednotlivých liečebných režimov použitých v rámci štúdie RIETECAT u účastníkov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, je uvedený nižšie:

Tabuľka: Výsledky po 6 mesiacoch u pacientov, ktorí ukončili 6-mesačnú liečbu, podľa rôznych liečebných režimov

Výsledok N (%) (95 % CI)	**Enoxaparín, všetky režimy**	**Enoxaparín, všetky režimy**					**LMWH schválené v EÚ**
		Enoxaparín režim jedenkrát denne	**Enoxaparín režim dvakrát denne**	**Enoxaparín režim dvakrát denne na jedenkrátdenne**	**Enoxaparín jedenkrátdenne na dvakrát denne**	**Enoxaparín s viac než jednou zmenou**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurencia VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Veľké krvácanie (fatálne a bez následku smrti)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 % – 12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Menšie klinicky významné krvácania	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)

Úmrtnosť zo všetkých príčin	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
Úmrtie v dôsledku fatálnej PE alebo fatálneho krvácania	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7%)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)
* Všetky údaje s 95 % CI							

Liečba nestabilnej angíny pektoris a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo non-Q infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózny nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT. Pacienti museli byť hospitalizovaní minimálne 2 dni a maximálne 8 dní, až do klinickej stabilizácie, revaskularizačnej procedúry alebo prepustenia z nemocnice. Pacienti museli byť sledovaní počas 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt angíny pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika 16,2 %) v deň 14. Táto redukcia v kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika 15 %).
Pokiaľ ide o veľké krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej injekcie bolo častejšie.

Liečba akútneho infarktu myokardu s elevációu ST-segmentu

V rozsiahlej multicentrickej štúdii bolo 20 479 pacientov so STEMI vhodných na fibrinolytickú liečbu randomizovaných do dvoch skupín; v jednej skupine dostali enoxaparín sodný ako jednu bolusovú intravenóznu dávku 3 000 IU (30 mg) plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT počas 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou počas minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôsobená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 a viac rokov. Subkutánne injekcie enoxaparínu sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo počas maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).
4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepeným skúšaným liekom. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom (žiadna zmena), pričom bol použitý režim stanovený v predchádzajúcich štúdiách t.j. žiadne ďalšie dávkovanie, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo menej ako 8 hodín; intravenózny bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu, ak od posledného subkutánneho podania do insuflácie balónu uplynulo viac ako 8 hodín.
Enoxaparín sodný v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom štatisticky významne znížil výskyt primárneho endpointu – smrti z akejkoľvek príčiny alebo re-infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika 17 % ($p < 0,001$).
Benefity liečby enoxaparínom (zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti) sa objavili už o 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika re-infarktu myokardu bola 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).
Benefit enoxaparínu v primárnom ukazovateli bol konzistentný v rámci kľúčových podskupín vrátane veku, pohlavia, lokácie infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy predchádzajúceho infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do liečby skúšaným liekom.

Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej koronárnej intervencii v priebehu 30 dní po randomizácii (23 % redukcia relatívneho rizika) alebo ktorí boli liečení konzervatívne (farmakologicky) (15 % redukcia relatívneho rizika, p = 0,27 pre interakciu).
Výskyt združeného ukazovateľa, ktorým bolo úmrtie, re-infarkt alebo intrakraniálne hemoragie na 30. deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.
Výskyt veľkého krvácania po 30 dňoch bol štatisticky významne vyšší (p < 0,0001) v skupine s enoxaparínom sodným (2,1 %) oproti skupine s heparínom (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania bol v skupine s enoxaparínom sodným (0,5 %) oproti skupine s heparínom (0,1 %), zatiaľ čo výskyt intrakraniálneho krvácania bol podobný v obidvoch skupinách (0,8 % s enoxaparínom sodným oproti 0,7 % s heparínom).
Prospešný účinok enoxaparínu na primárny endpoint pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B – C) zdá byť bezpečné a účinné v prevencii trombózy portálnej vény. Treba poznamenať, že literárne štúdie môžu mať určité obmedzenia. U pacientov s poruchou pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda A, B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.
Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť enoxaparínu sodného po subkutánnej injekcii vychádzajúca z anti-Xa aktivity je približne 100 %.

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.
Priemernú maximálnu plazmatickú anti-Xa aktivitu možno pozorovať 3 až 5 hodín po subkutánnej injekcii a dosahuje približne 0,2, 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorazovej subkutánnej aplikácii 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg a 1,5 mg/kg) v uvedenom poradí.

Intravenózna bolusová dávka 3 000 IU (30 mg), po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne každých 12 hodín, poskytuje počiatočný vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n = 16) a priemerná expozícia zodpovedá 88 % hladiny v stabilizovanom stave. Stabilizovaný stav sa dosahuje na druhý deň liečby.

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne ustálený stav na 2. deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 anti-Xa IU/kg dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne od 3. po 4. deň a má priemernú expozíciu asi o 65 % vyššiu ako po jednorazovom podaní, maximálnu priemernú hodnotu 1,2 IU/ml a minimálnu hodnotu 0,52 IU/ml.

Injekčný objem a koncentrácia dávky v rozmedzí 100 – 200 mg/ml nemá vplyv na farmakokinetické parametre u zdravých dobrovoľníkov.
Farmakokinetika enoxaparínu po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premenlivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientmi je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny a dosahuje po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne 0,13 IU/ml a po subkutánnom podaní 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne 0,19 IU/ml.

Distribúcia

Distribučný objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

Enoxaparín sodný sa primárne metabolizuje v pečeni desulfatizáciou a/alebo depolymerizáciou na zložky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je látka s nízkym klírens s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou 0,74 l/hod.
Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu sodného. Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia
Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pokiaľ je zachovaná normálna funkcia obličiek, kinetický profil enoxaparínu sodného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími nelíši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu sodného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
V štúdii, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom sodným 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne bol pokles v maxime anti-Xa aktivity spojený s vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Child-Pugh kategórií). Tento pokles bol pripisovaný hlavne poklesu hladiny ATIII, sekundárne zníženej syntéze ATIII u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Medzi klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity a klírensom kreatinínu bol v ustálenom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená AUC v ustálenom stave, pri mierne (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne ťažkej (klírens kreatnínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená.
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v ustálenom stave, po opakovaných subkutánnych dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená (priemerne o 65 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza
Po jednorazovom intravenóznom podaní enoxaparínu sodného v dávke 25 IU, 50 IU alebo 100 IU/kg (0,25, 0,50 alebo 1,0 mg/kg) bola jeho farmakokinetika podobná ako u kontrolovanej populácie, avšak AUC bola dvakrát vyššia ako u kontrolovanej populácie.

Telesná hmotnosť
Po opakovaných subkutánnych dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v ustálenom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m^2) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (dávka nebola upravená na základe hmotnosti pacienta) ženám (< 45 kg) a mužom (< 57 kg) s nízkou hmotnosťou bolo zistené, že expozícia anti-Xa aktivity je v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou u žien o 52 % a u mužov o 27 % vyššia (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Pri súbežnom podaní enoxaparínu a trombolytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce reakcie po podaní enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánny lymfocytový test chromozomálnych aberácií *in-vitro* a *in-vivo* test chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného subkutánne do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu. Po subkutánnom podaní dávky nižšej ako 20 mg/kg/deň nemal enoxaparín vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzylalkohol
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

S.c. injekcia

Nemiešať so žiadnymi inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (iba pre indikáciu akútneho STEMI)

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska môže byť liek po otvorení uchovaný maximálne 28 dní pri teplote nižšej ako 25 °C. Ďalšie časy a podmienky uchovávania počas použitia sú v zodpovednosti používateľa.

Po rozriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
Podmienky uchovávania po prvom otvorení a rozriedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla typu I s uzavretou gumovou injekčnou zátkou bielym hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Veľkosť balenia 1 alebo 5 liekoviek s obsahom 10 ml.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podávať s injekčným roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy vo vode (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/08/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. **VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

B. **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

C. **ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

D. **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Čínska ľudová republika

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Čínska ľudová republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Poľsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 1, 2, 6, 10, 20, 50 alebo 90)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (0,2 ml) obsahuje 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
2 naplnené injekčné striekačky
6 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek
20 naplnených injekčných striekačiek
50 naplnených injekčných striekačiek
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
90 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s UltraSafe Passive krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s UltraSafe Passive krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 alebo 90)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (0,4 ml) obsahuje 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
5 naplnených injekčných striekačiek
6 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek
20 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
50 naplnených injekčných striekačiek
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
5 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
90 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s ručným chráničom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s UltraSafe Passive krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s UltraSafe Passive krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097

EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 alebo 50)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (0,6 ml) obsahuje 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
6 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek
12 naplnených injekčných striekačiek
20 naplnených injekčných striekačiek
24 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
50 naplnených injekčných striekačiek
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s UltraSafe Passive krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s UltraSafe Passive krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.

Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 alebo 50)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (0,8 ml) obsahuje 8 000 IU (80 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
6 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek
12 naplnených injekčných striekačiek
20 naplnených injekčných striekačiek
24 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
50 naplnených injekčných striekačiek
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s UltraSafe Passive krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s UltraSafe Passive krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.

Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104

EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 alebo 90)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (1 ml) obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
6 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek
12 naplnených injekčných striekačiek
20 naplnených injekčných striekačiek
24 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
50 naplnených injekčných striekačiek
90 naplnených injekčných striekačiek
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
6 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
12 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
20 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
24 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
50 naplnených injekčných striekačiek s ručným chráničom ihly
2 naplnené injekčné striekačky s UltraSafe Passive krytom ihly
10 naplnených injekčných striekačiek s UltraSafe Passive krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.

Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107

EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 10 alebo 30)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (0,8 ml) obsahuje 12 000 IU (120 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (balenia po 2, 10 alebo 30)

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka (1 ml) obsahuje 15 000 IU (150 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek
30 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
30 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zriedený roztok musí byť použitý do 8 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Techdow

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA S VIACDÁVKOVOU NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
Každá liekovka (3 ml) obsahuje 30 000 IU (300 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Benzylalkohol (pozri leták pre ďalšie informácie)
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Obsah viacdávkovej injekčnej liekovky musí byť použitý do 28 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/071

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VIACDÁVKOVÉ NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA S VIACDÁVKOVOU NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
Každá liekovka (5 ml) obsahuje 50 000 IU (500 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Benzylalkohol (pozri leták pre ďalšie informácie)
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Obsah viacdávkovej injekčnej liekovky musí byť použitý do 28 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/072

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VIACDÁVKOVÉ NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA S VIACDÁVKOVOU NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU

Inhixa 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
Každá liekovka (10 ml) obsahuje 100 000 IU (1 000 mg) enoxaparínu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Benzylalkohol (pozri leták pre ďalšie informácie)
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Obsah viacdávkovej injekčnej liekovky musí byť použitý do 28 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Inhixa 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VIACDÁVKOVÉ NÁDOBKOU

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Inhixa 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
enoxaparín sodný
SC, IV a mimotelové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/ 0,2 ml injekčný roztok
Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok
Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok
Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok
Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekčný roztok

enoxaparín sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Inhixa
3. Ako používať liek Inhixa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Inhixa
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa

Inhixa obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva enoxaparín sodný, je to nízkomolekulový heparín (LMWH).

Inhixa účinkuje dvomi spôsobmi:
1) zabraňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabraňuje poškodeniu organizmu.
2) zabraňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Inhixa sa môže použiť:
- na liečbu krvných zrazenín, ktoré sa vám už v krvi vytvorili
- na zabránenie tvorbe krvných zrazenín v nasledujúcich situáciách:
  - pred operáciou a po operácii
  - ak máte akútne ochorenie a ste v období, počas ktorého máte zníženú pohyblivosť
  - ak sa u vás objavila krvná zrazenina v dôsledku rakoviny, na prevenciu tvorby ďalších zrazenín
  - ak máte nestabilnú angínu pektoris (stav, keď sa do srdca nedostáva dostatočné množstvo krvi)
  - po srdcovom infarkte
- na zabránenie tvorbe krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja (používa sa u ľudí, ktorí majú závažné problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Inhixa

Nepoužívajte liek Inhixa:

- ak ste alergický na enoxaparín sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Medzi príznaky alergickej reakcie patrí vyrážka, problémy s prehĺtaním alebo s dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka.
- ak ste alergický na heparín alebo na iné nízkomolekulové heparíny ako napríklad nadroparín, tinzaparín alebo dalteparín.
- ak ste mali v priebehu posledných 100 dní takú reakciu na heparín, ktorá spôsobila veľký pokles počtu krvných doštičiek – táto reakcia sa nazýva heparínom indukovaná trombocytopénia alebo ak máte v krvi protilátky proti enoxaparínu.
- ak máte silné krvácanie alebo stav s vysokým rizikom krvácania (ako napríklad žalúdočný vred, nedávne krvácanie do mozgu alebo oka).
- ak používate Inhixa na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia
Inhixa sa **nemá zamieňať** s inými liekmi patriacimi do skupiny nízkomolekulových heparínov. Je to z toho dôvodu, že tieto lieky nie sú úplne rovnaké a nemajú rovnakú aktivitu a postup pri používaní.

Skôr ako použijete Inhixa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom:
- ak ste niekedy mali reakciu na heparín, ktorá spôsobila závažný pokles počtu krvných doštičiek
- ak sa idete podrobiť spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii (pozri časť „Operácie a anestetiká“): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Inhixa a touto procedúrou.
- ak máte mechanickú srdcovú chlopňu
- ak máte endokarditídu (infekcia vnútornej výstelky srdca)
- ak ste niekedy mali žalúdočný vred
- ak ste nedávno mali mozgovú príhodu
- ak máte vysoký krvný tlak
- ak máte cukrovku alebo problémy s krvnými cievami v oku spôsobenými cukrovkou (nazýva sa to diabetická retinopatia)
- ak ste sa nedávno podrobili operácii oka alebo mozgu
- ak ste v staršom veku (nad 65 rokov) a najmä ak máte viac ako 75 rokov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou
- ak ste podvýživený alebo máte nadváhu
- ak máte vysokú hladinu draslíka v krvi (dá sa skontrolovať krvnými testami)
- ak v súčasnosti užívate lieky ovplyvňujúce krvácanie (pozri nižšie časť „Iné lieky a Inhixa“).

Predtým, ako začnete používať tento liek a potom počas liečby v pravidelných intervaloch, vám môžu robiť **krvné testy** kvôli kontrole hladiny krvných doštičiek a draslíka v krvi.

Deti a dospievajúci
Bezpečnosť a účinnosť lieku Inhixa sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Iné lieky a Inhixa
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- warfarín – iný antikoagulačný liek používaný na riedenie krvi
- kyselina acetylsalicylová (známa aj ako aspirín alebo ASA), klopidogrel alebo iné lieky, ktoré sa používajú na zastavenie tvorby krvných zrazenín (pozri tiež časť 3 „Zmena antikoagulačného lieku“)
- injekcia dextranu – používa sa ako náhrada objemu krvi
- ibuprofén, diklofenak, ketorolak alebo iné lieky známe ako nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa používajú na liečbu bolesti a opuchu pri artritíde (zápale kĺbov) alebo pri iných ochoreniach
- prednizolón, dexametazón alebo iné lieky používané na liečbu astmy, reumatoidnej artritídy a iných ochorení

- lieky, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v krvi, ako sú draselné soli, odvodňovacie tablety, niektoré lieky na liečbu srdcových problémov.

Operácie a anestetiká
Ak sa chystáte podstúpiť spinálnu punkciu alebo operáciu, pri ktorej sa použijú tlmiace lieky nazývané epidurálne alebo spinálne anestetiká, povedzte svojmu lekárovi, že užívate Inhixa. Pozri časť „Nepoužívajte Inhixa“. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak máte akýkoľvek problém s chrbticou alebo ak ste sa niekedy podrobili operácii chrbtice.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Ak ste tehotná a máte mechanickú srdcovú chlopňu, môžete mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín. Lekár to musí s vami prediskutovať.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Inhixa nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sledovateľnosť
Je dôležité zaznamenať si číslo šarže lieku Inhixa, ktorý používate. Vždy, keď dostanete nové balenie lieku Inhixa, zaznamenajte si dátum a číslo šarže (je uvedené na obale po označení „Lot“) a túto informáciu si bezpečne uschovajte.

Inhixa obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať liek Inhixa

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte tento liek
- Liek Inhixa podáva obvykle lekár alebo zdravotná sestra. Je to preto, lebo tento liek sa podáva vo forme injekcie.
- Po prepustení z nemocnice môže byť naďalej potrebné pokračovať v používaní lieku Inhixa a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Inhixa sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Inhixa sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Inhixa sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Inhixa do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať
- O tom, aké množstvo lieku Inhixa sa vám má podať, rozhodne lekár. Dávka bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Inhixa.

1. Liečba krvných zrazenín, ktoré sa už vytvorili v krvi
- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram hmotnosti jedenkrát denne alebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti dvakrát denne.

- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

2. Zabránenie tvorbe krvných zrazenín v týchto situáciách:
   - ❖ *Operácia alebo obdobie zníženej pohyblivosti v dôsledku ochorenia*
     - Dávka bude závisieť od toho, aká je u vás pravdepodobnosť, že sa vám vytvorí zrazenina. Dostanete 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
     - Ak sa chystáte na operáciu, obvykle vám prvú injekciu podajú 2 hodiny alebo 12 hodín pred operáciou.
     - Ak máte v dôsledku ochorenia zníženú pohyblivosť, obvykle vám podajú 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
     - Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

   - ❖ *Po srdcovom infarkte*

Inhixa sa môže používať pri dvoch odlišných typoch srdcového infarktu, jeden sa nazýva STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu) a druhý je non-STEMI (NSTEMI). Množstvo lieku Inhixa, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, ktorý ste mali.

Srdcový infarkt typu NSTEMI:
- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:
- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Inhixa vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Inhixa injekciou pod kožu (podkožná injekcia). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram vašej hmotnosti, každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte 75 rokov alebo ste starší:
- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram hmotnosti, každých 12 hodín.
- maximálne množstvo lieku Inhixa v prvých dvoch injekciách je 7 500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Pre pacientov, ktorí podstupujú zákrok nazývaný perkutánna koronárna intervencia (PCI):
Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Inhixa, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Inhixa pred zákrokom PCI. Podá sa injekciou do žily.

3. Zabránenie tvorbe krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja
- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti.
- Inhixa sa pridáva do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy. Toto množstvo obvykle postačuje na 4-hodinovú dialýzu. Avšak lekár môže v prípade potreby rozhodnúť o potrebe podania aj ďalšej dávky enoxaparínu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na každý kilogram hmotnosti.

<u>Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly</u>

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.

- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

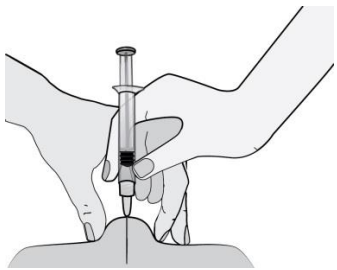
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

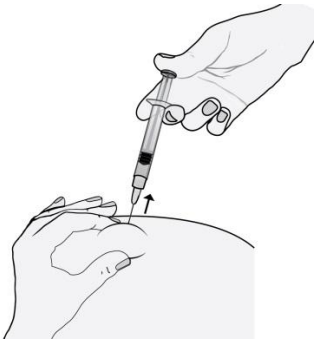
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

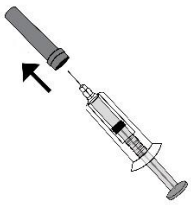
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do vzdialenosti 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

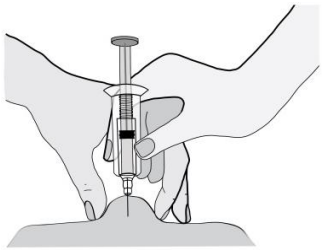


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

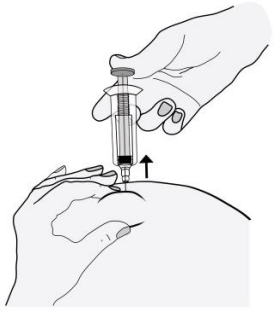
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



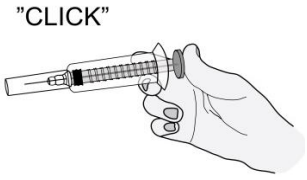
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený UltraSafe Passive ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa

- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

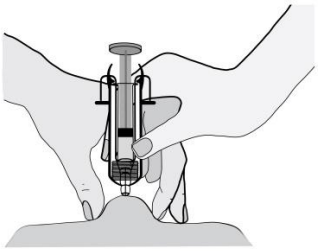
Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

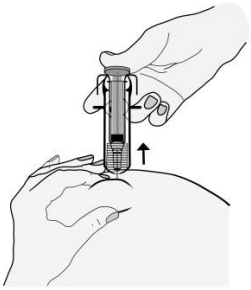
7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného

záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Uvoľnite piest a nechajte injekčnú striekačku vysunúť, pokiaľ nie je celá ihla chránená a kryt nezapadne na miesto.

11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s chráničom ihly s manuálnym aktivovaním

Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly s manuálnym aktivovaním, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.

- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

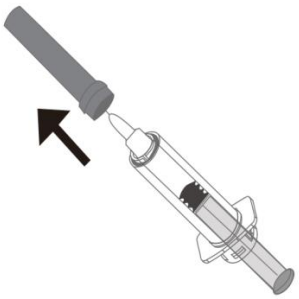
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

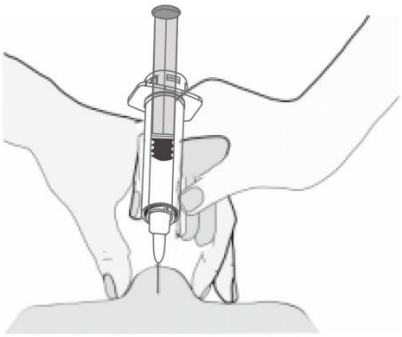


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

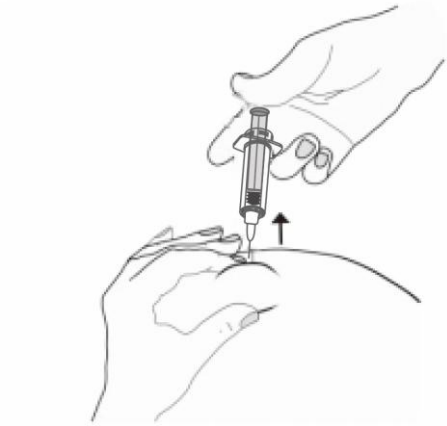
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



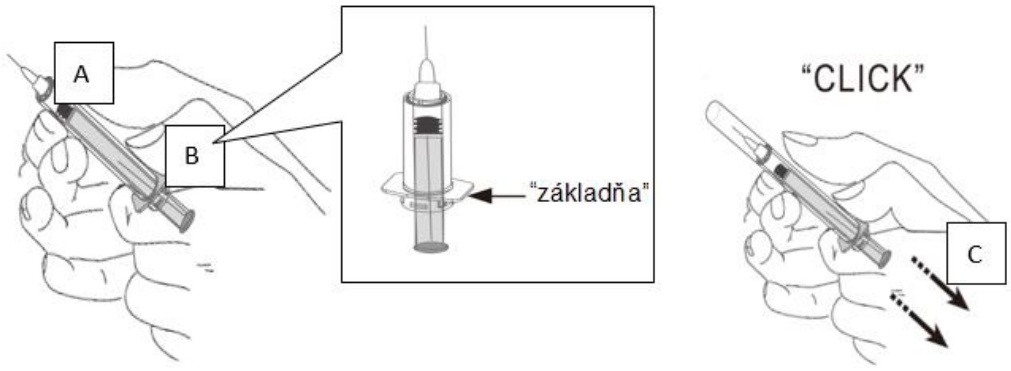
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Jednou rukou (A) pevne držte tubu injekčnej striekačky. Druhou rukou držte základňu, „krídla“ injekčnej striekačky (B), a ťahajte základňu, až kým nebudete počuť kliknutie (C). Teraz je použitá ihla úplne chránená.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Inhixa na lieky na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín)*
  Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte prestať podávať Inhixa.

- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Inhixa*
  Prestaňte užívať antagonistu vitamínu K. Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte začať podávať Inhixa.

- *Prechod z lieku Inhixa na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom (napr. apixabán, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Prestaňte si podávať Inhixa. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0 – 2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie lieku Inhixa, potom pokračujte ako obvykle.

- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Inhixa*
  Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Inhixa do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Ak použijete viac lieku Inhixa, ako máte
Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Inhixa, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepociťujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltne Inhixa, okamžite choďte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať liek Inhixa
Ak si zabudnete podať dávku, podajte si ju hneď, ako si spomeniete. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku v ten istý deň, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si budete viesť denné záznamy, pomôže vám to predísť vynechaniu dávky.

Ak si prestanete podávať liek Inhixa
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.
Je pre vás dôležité, aby ste pokračovali v podávaní injekcií lieku Inhixa až kým lekár nerozhodne o ukončení. Ak prestanete skôr, mohla by sa vám vytvoriť krvná zrazenina, čo môže byť veľmi nebezpečné.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tak ako iné antikoagulačné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Inhixa môže spôsobiť krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce. V niektorých prípadoch krvácanie nemusí byť zjavné.

Pri akomkoľvek krvácaní, ktoré sa nezastaví samo alebo ak spozorujete prejavy rozsiahleho krvácania (neobvyklá slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo nevysvetliteľný opuch), okamžite to konzultujte s lekárom.
Lekár môže rozhodnúť, či nariadi podrobnejšie pozorovanie alebo vám zmení liek.

Prestaňte používať Inhixa a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

Prestaňte používať enoxaparín a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- rozšírený výskyt červených šupinatých vyrážok s podkožnými pupienkami a pľuzgiermi sprevádzanými horúčkou. Príznaky (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza) sa zvyčajne objavia na začiatku liečby.

Okamžite musíte povedať lekárovi
- ak máte akýkoľvek prejav zablokovania krvnej cievy krvnou zrazeninou, ako je:
  -kŕčovitá bolesť, sčervenenie, pocit tepla alebo opuch jednej končatiny – toto sú príznaky hlbokej žilovej trombózy
  -dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašliavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nestratia, ak ich stlačíte.

Lekár vás môže požiadať, aby ste si nechali urobiť krvný test na kontrolu počtu krvných doštičiek.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:
Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
- krvácanie
- vzostup pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
- modriny sa vám tvoria ľahšie, ako je obvyklé. Môže to byť z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- ružové škvrny na koži. Tieto sa najpravdepodobnejšie tvoria v mieste vpichu injekcie lieku Inhixa.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbiaca červená koža.
- modrina alebo bolesť v mieste vpichu injekcie.
- pokles počtu červených krviniek.
- vysoký počet krvných doštičiek
- bolesť hlavy.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
- náhla silná bolesť hlavy. Môže to byť prejavom krvácania do mozgu.
- pocit napätia a opuchu v žalúdku. Môže to byť krvácanie v žalúdku.
- veľké červené nepravidelne tvarované škvrny na koži s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- žlté sfarbenie kože alebo očí a tmavší moč. Môžu to byť prejavy problémov s pečeňou.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)
- ťažká alergická reakcia. K prejavom patrí: vyrážka, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka.
- zvýšená hladina draslíka v krvi. Je pravdepodobnejšia u ľudí, ktorí majú problémy s obličkami alebo majú cukrovku. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- zvýšený počet bielych krviniek nazývaných eozinofily v krvi. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- vypadávanie vlasov.
- osteoporóza (stav, kedy sú kosti náchylnejšie na zlomeninu) po dlhodobom používaní.
- brnenie, mravčenie a svalová slabosť (najmä v dolnej časti tela), ak podstupujete spinálnu punkciu alebo spinálnu anestéziu.
- strata kontroly nad močovým mechúrom alebo črevami (takže ste nemali kontrolu nad tým, kedy ísť na toaletu).
- zhrubnutie kože alebo hrčka v mieste vpichu injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa

týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Inhixa

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Inhixa naplnené striekačky sú určené len na jednu dávku. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Inhixa obsahuje
- Liečivo je enoxaparín sodný.
  Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 0,2 ml obsahuje 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 0,4 ml obsahuje 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 0,6 ml obsahuje 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 0,8 ml obsahuje 8 000 IU (80 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 1 ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Inhixa a obsah balenia
Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml je 0,2 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytomihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s modrým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 1 naplnenou injekčnou striekačkou a 2, 6, 10, 20 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 20, 50 a 90 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10 a 20 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 6 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml je 0,4 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s žltým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom

ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčná striekačka je vybavená poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 a 90 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 2, 6, 10, 20 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 6 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml je 0,6 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s oranžovým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčná striekačka je vybavená poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml je 0,8 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s červeným polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčná striekačka je vybavená poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml je 1 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie alebo ručný chránič ihly; alebo
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s bielym polykarbonátovým piestom. Injekčná striekačka je vybavená poistným UltraSafe Passive prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 a 90 naplnenými striekačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 naplnenými injekčnými striekačkami s ručným chráničom ihly
- 2 a 10 naplnenými striekačkami s UltraSafe Passive ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandsko

Výrobca
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/ 0,8 ml injekčný roztok
Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok

enoxaparín sodný

▼
Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Inhixa
3. Ako používať Inhixa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Inhixa
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa

Inhixa obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva enoxaparín sodný, je to nízkomolekulový heparín (LMWH).

Inhixa účinkuje dvomi spôsobmi:
1) zabraňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabraňuje poškodeniu organizmu.
2) zabraňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Inhixa sa môže použiť:
- na liečbu krvných zrazenín, ktoré sa vám už v krvi vytvorili
- na zabránenie tvorby krvných zrazenín v nasledujúcich situáciách:
  - pred operáciou a po operácii
  - ak máte akútne ochorenie a ste v období, počas ktorého máte zníženú pohyblivosť
  - ak sa u vás objavila krvná zrazenina v dôsledku rakoviny, na prevenciu tvorby ďalších zrazenín
  - ak máte nestabilnú angínu pektoris (stav, keď sa do srdca nedostáva dostatočné množstvo krvi)
  - po srdcovom infarkte
- na zabránenie tvorby krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja (používa sa u ľudí, ktorí majú závažné problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Inhixa

Nepoužívajte Inhixa:
- ak ste alergický na enoxaparín sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Medzi príznaky alergickej reakcie patrí vyrážka, problémy s prehĺtaním alebo s dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka.

- ak ste alergický na heparín alebo na iné nízkomolekulové heparíny ako napríklad nadroparín, tinzaparín alebo dalteparín.
- ak ste mali v priebehu posledných 100 dní takú reakciu na heparín, ktorá spôsobila veľký pokles počtu krvných doštičiek – táto reakcia sa nazýva heparínom indukovaná trombocytopénia alebo ak máte v krvi protilátky proti enoxaparínu.
- ak máte silné krvácanie alebo stav s vysokým rizikom krvácania (ako napríklad žalúdočný vred, nedávne krvácanie do mozgu alebo oka).
- ak používate Inhixa na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia
Inhixa sa **nemá zamieňať** s inými liekmi patriacimi do skupiny nízkomolekulových heparínov. Je to z toho dôvodu, že tieto lieky nie sú úplne rovnaké a nemajú rovnakú aktivitu a postup pri používaní.

Skôr ako použijete Inhixa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom:
- ak ste niekedy mali reakciu na heparín, ktorá spôsobila závažný pokles počtu krvných doštičiek
- ak sa idete podrobiť spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii (pozri časť „Operácie a anestetiká“): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Inhixa a touto procedúrou.
- ak máte mechanickú srdcovú chlopňu
- ak máte endokarditídu (infekcia vnútornej výstelky srdca)
- ak ste niekedy mali žalúdočný vred
- ak ste nedávno mali mozgovú príhodu
- ak máte vysoký krvný tlak
- ak máte cukrovku alebo problémy s krvnými cievami v oku spôsobenými cukrovkou (nazýva sa to diabetická retinopatia)
- ak ste sa nedávno podrobili operácii oka alebo mozgu
- ak ste v staršom veku (nad 65 rokov) a najmä ak máte viac ako 75 rokov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou
- ak ste podvýživený alebo máte nadváhu
- ak máte vysokú hladinu draslíka v krvi (dá sa skontrolovať krvnými testami)
- ak v súčasnosti užívate lieky ovplyvňujúce krvácanie (pozri nižšie časť „Iné lieky a Inhixa“).

Predtým, ako začnete používať tento liek a potom počas liečby v pravidelných intervaloch, vám môžu robiť **krvné testy** kvôli kontrole hladiny krvných doštičiek a draslíka v krvi.

Deti a dospievajúci
Bezpečnosť a účinnosť lieku Inhixa sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Iné lieky a Inhixa
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- warfarín – iný antikoagulačný liek používaný na riedenie krvi
- kyselina acetylsalicylová (známa aj ako aspirín alebo ASA), klopidogrel alebo iné lieky, ktoré sa používajú na zastavenie tvorby krvných zrazenín (pozri tiež časť 3 „Zmena antikoagulačného lieku“)
- injekcia dextranu – používa sa ako náhrada objemu krvi
- ibuprofén, diklofenak, ketorolak alebo iné lieky známe ako nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa používajú na liečbu bolesti a opuchu pri artritíde (zápale kĺbov) alebo pri iných ochoreniach
- prednizolón, dexametazón alebo iné lieky používané na liečbu astmy, reumatoidnej artritídy a iných ochorení
- lieky, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v krvi, ako sú draselné soli, odvodňovacie tablety, niektoré lieky na liečbu srdcových problémov.

Operácie a anestetiká
Ak sa chystáte podstúpiť spinálnu punkciu alebo operáciu, pri ktorej sa použijú tlmiace lieky nazývané epidurálne alebo spinálne anestetiká, povedzte svojmu lekárovi, že užívate Inhixa. Pozri časť „Nepoužívajte Inhixa“. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak máte akýkoľvek problém s chrbticou alebo ak ste sa niekedy podrobili operácii chrbtice.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Ak ste tehotná a máte mechanickú srdcovú chlopňu, môžete mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín. Lekár to musí s vami prediskutovať.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Inhixa nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sledovateľnosť
Je dôležité zaznamenať si číslo šarže lieku Inhixa, ktorý používate. Vždy, keď dostanete nové balenie lieku Inhixa, zaznamenajte si dátum a číslo šarže (je uvedené na obale po označení „Lot“) a túto informáciu si bezpečne uschovajte.

Inhixa obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Inhixa

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte tento liek
- Inhixa podáva obvykle lekár alebo zdravotná sestra. Je to preto, lebo tento liek sa podáva vo forme injekcie.
- Po prepustení z nemocnice môže byť naďalej potrebné pokračovať v používaní lieku Inhixa a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Inhixa sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Inhixa sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Inhixa sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Inhixa do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať
- O tom, aké množstvo lieku Inhixa sa vám má podať, rozhodne lekár. Dávka bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Inhixa.

1. Liečba krvných zrazenín, ktoré sa už vytvorili v krvi
- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram hmotnosti jedenkrát denne alebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti dvakrát denne.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

2. Zabránenie tvorby krvných zrazenín v týchto situáciách:
   - ❖ *Operácia alebo obdobie zníženej pohyblivosti v dôsledku ochorenia*

- Dávka bude závisieť od toho, aká je u vás pravdepodobnosť, že sa vám vytvorí zrazenina. Dostanete 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
- Ak sa chystáte na operáciu, obvykle vám prvú injekciu podajú 2 hodiny alebo 12 hodín pred operáciou.
- Ak máte v dôsledku ochorenia zníženú pohyblivosť, obvykle vám podajú 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Inhixa sa môže používať pri dvoch odlišných typoch srdcového infarktu, jeden sa nazýva STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu) a druhý je non-STEMI (NSTEMI). Množstvo lieku Inhixa, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, ktorý ste mali.

Srdcový infarkt typu NSTEMI:
- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:
- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Inhixa vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Inhixa injekciou pod kožu (podkožná injekcia). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram vašej hmotnosti, každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte 75 rokov alebo ste starší:
- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram hmotnosti, každých 12 hodín.
- maximálne množstvo lieku Inhixa v prvých dvoch injekciách je 7 500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Pre pacientov, ktorí podstupujú zákrok nazývaný perkutánna koronárna intervencia (PCI):
Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Inhixa, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Inhixa pred zákrokom PCI. Podá sa injekciou do žily.

3. Zabránenie tvorby krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja
- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti.
- Inhixa sa pridáva do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy. Toto množstvo obvykle postačuje na 4-hodinovú dialýzu. Avšak lekár môže v prípade potreby rozhodnúť o potrebe podania aj ďalšej dávky enoxaparínu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na každý kilogram hmotnosti.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky bez ochranného krytu ihly

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé. Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo

zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa

1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.

2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.

3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.

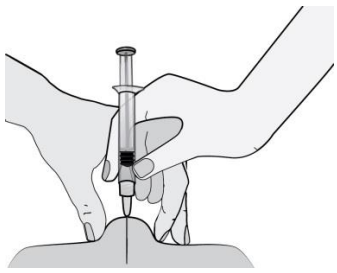
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

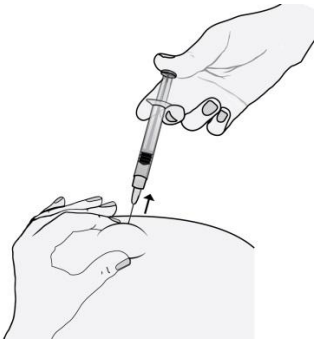
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Ako máte podávať injekciu Inhixa sám/sama sebe pomocou naplnenej injekčnej striekačky s ochranným krytom ihly

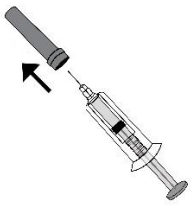
Naplnená injekčná striekačka môže mať priložený ochranný kryt ihly, ktorý chráni pred poranením ihlou. Ak si dokážete podávať tento liek sám/sama, lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako to máte robiť. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám/sama bez toho, aby ste boli o tom poučený/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Inhixa
- Skontrolujte si dátum exspirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či je tekutina v nej číra. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu jeho vzhľadu.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či miesto vpichu nie je ešte bolestivé.Ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu s liekom. Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu z pravej strany brucha na ľavú a opačne. Tento liek sa má vpichnúť priamo pod kožu v brušnej časti, ale nie v blízkosti pupka alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Inhixa
1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte si ich.
2) Posaďte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je sedieť v kresle, sklápacom kresle alebo na posteli po vypodložení vankúšmi.
3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupka a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do vzdialenosti 5 cm od pupka alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto podania injekcie si zvoľte na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

4) Vyberte plastový blister s naplnenou injekčnou striekačkou zo škatule. Otvorte blister a vyberte z neho naplnenú injekčnú striekačku.
5) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahoďte do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

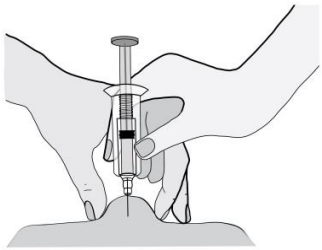


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

6) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

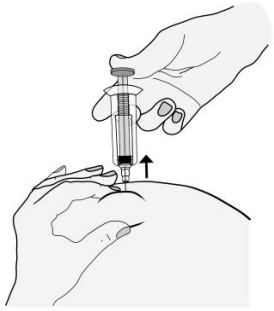
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.**

7) Injekčnú striekačku držte tak, aby ihla smerovala kolmo nadol (zvisle v uhle 90°). Do kožného záhybu vpichnite celú dĺžku ihly.



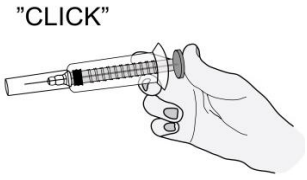
8) Palcom zatlačte na piest. Liek sa tak vpichne do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

9) Rovným ťahom ihlu vytiahnite. Neprestávajte stláčať piest!



Aby ste sa vyhli podliatine, miesto vpichu si po podaní injekcie nemasírujte.

10) Stlačte silno piest striekačky. Poistný prvok ihly, ktorý má podobu plastového cylindra, sa automaticky nasunie na ihlu a celú ju zakryje.



11) Použitú injekčnú striekačku odhoďte do nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosahu detí.

Po naplnení nádobu zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Inhixa na lieky na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín)*
  Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte prestať podávať Inhixa.

- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Inhixa*
  Prestaňte užívať antagonistu vitamínu K. Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte začať podávať Inhixa.

- *Prechod z lieku Inhixa na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom (napr. apixabán, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Prestaňte si podávať Inhixa. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0 – 2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie lieku Inhixa, potom pokračujte ako obvykle.

- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Inhixa*
  Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Inhixa do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Ak použijete viac lieku Inhixa, ako máte
Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Inhixa, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepociťujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltne Inhixa, okamžite choďte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Inhixa
Ak si zabudnete podať dávku, podajte si ju hneď, ako si spomeniete. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku v ten istý deň, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si budete viesť denné záznamy, pomôže vám to predísť vynechaniu dávky.

Ak si prestanete podávať Inhixa
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.
Je pre vás dôležité, aby ste pokračovali v podávaní injekcií lieku Inhixa až kým lekár nerozhodne o ukončení. Ak prestanete skôr, mohla by sa vám vytvoriť krvná zrazenina, čo môže byť veľmi nebezpečné.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tak ako iné antikoagulačné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Inhixa môže spôsobiť krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce. V niektorých prípadoch krvácanie nemusí byť zjavné.

Pri akomkoľvek krvácaní, ktoré sa nezastaví samo alebo ak spozorujete prejavy rozsiahleho krvácania (neobvyklá slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo nevysvetliteľný opuch), okamžite to konzultujte s lekárom.
Lekár môže rozhodnúť, či nariadi podrobnejšie pozorovanie alebo vám zmení liek.

Prestaňte používať Inhixa a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

Prestaňte používať enoxaparín a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov:
- rozšírený výskyt červených šupinatých vyrážok s podkožnými pupienkami a pľuzgiermi sprevádzanými horúčkou. Príznaky (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza) sa zvyčajne objavia na začiatku liečby.

Okamžite musíte povedať lekárovi
- ak máte akýkoľvek prejav zablokovania krvnej cievy krvnou zrazeninou, ako je:
  -kŕčovitá bolesť, sčervenenie, pocit tepla alebo opuch jednej končatiny – toto sú príznaky hlbokej žilovej trombózy
  -dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašliavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nestratia, ak ich stlačíte.

Lekár vás môže požiadať, aby ste si nechali urobiť krvný test na kontrolu počtu krvných doštičiek.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov
Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
- krvácanie
- vzostup pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
- modriny sa vám tvoria ľahšie, ako je obvyklé. Môže to byť z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- ružové škvrny na koži. Tieto sa najpravdepodobnejšie tvoria v mieste vpichu injekcie lieku Inhixa.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbiaca červená koža.
- modrina alebo bolesť v mieste vpichu injekcie.
- pokles počtu červených krviniek.
- vysoký počet krvných doštičiek
- bolesť hlavy.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
- náhla silná bolesť hlavy. Môže to byť prejavom krvácania do mozgu.
- pocit napätia a opuchu v žalúdku. Môže to byť krvácanie v žalúdku.
- veľké červené nepravidelne tvarované škvrny na koži s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- žlté sfarbenie kože alebo očí a tmavší moč. Môžu to byť prejavy problémov s pečeňou.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)
- ťažká alergická reakcia. K prejavom patrí: vyrážka, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka.
- zvýšená hladina draslíka v krvi. Je pravdepodobnejšia u ľudí, ktorí majú problémy s obličkami alebo majú cukrovku. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- zvýšený počet bielych krviniek nazývaných eozinofily v krvi. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- vypadávanie vlasov.
- osteoporóza (stav, kedy sú kosti náchylnejšie na zlomeninu) po dlhodobom používaní.
- brnenie, mravčenie a svalová slabosť (najmä v dolnej časti tela), ak podstupujete spinálnu punkciu alebo spinálnu anestéziu.
- strata kontroly nad močovým mechúrom alebo črevami (takže ste nemali kontrolu nad tým, kedy ísť na toaletu).
- zhrubnutie kože alebo hrčka v mieste vpichu injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Inhixa

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Inhixa naplnené striekačky sú určené len na jednu dávku. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Inhixa obsahuje
- Liečivo je enoxaparín sodný.
  Každý ml obsahuje 15 000 (150 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 0,8 ml obsahuje 12 000 IU (120 mg) enoxaparínu sodného.
  Každá naplnená injekčná striekačka 1 ml obsahuje 15 000 IU (150 mg) enoxaparínu sodného.

- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Inhixa a obsah balenia
Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml je 0,8 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s fialovým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 10 a 30 naplnenými striekačkami
- 10 a 30 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml je 1 ml roztoku v:
- sklenenej striekačke z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s tmavomodrým polypropylénovým piestom. Injekčné striekačky môžu byť dodatočne vybavené poistným prvkom, ktorý chráni proti pichnutiu ihlou po vykonaní injekcie.

Dodávané v baleniach s:
- 2, 10 a 30 naplnenými striekačkami
- 10 a 30 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandsko

Výrobca
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V..
+31 (0)76 531 5388

Република България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/ 3 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke
Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injekčný roztok vo viacdávkovej nádobke

enoxaparín sodný

▼Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Inhixa
3. Ako používať liek Inhixa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Inhixa
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Inhixa a na čo sa používa

Inhixa obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva enoxaparín sodný, je to nízkomolekulový heparín (LMWH).

Inhixa účinkuje dvomi spôsobmi:
1) zabraňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabraňuje poškodeniu organizmu.
2) zabraňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Inhixa sa môže použiť:
- na liečbu krvných zrazenín, ktoré sa vám už v krvi vytvorili
- na zabránenie tvorby krvných zrazenín v nasledujúcich situáciách:
  - pred operáciou a po operácii
  - ak máte akútne ochorenie a ste v období, počas ktorého máte zníženú pohyblivosť
  - ak sa u vás objavila krvná zrazenina v dôsledku rakoviny, na prevenciu tvorby ďalších zrazenín
  - ak máte nestabilnú angínu pektoris (stav, keď sa do srdca nedostáva dostatočné množstvo krvi)
  - po srdcovom infarkte
- na zabránenie tvorby krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja (používa sa u ľudí, ktorí majú závažné problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Inhixa

Nepoužívajte liek Inhixa:
- Ak ste alergický na enoxaparín sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Medzi príznaky alergickej reakcie patrí vyrážka, problémy s prehĺtaním alebo s dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka

- Ak ste alergický na heparín alebo na iné nízkomolekulové heparíny ako napríklad nadroparín, tinzaparín alebo dalteparín
- Ak ste mali v priebehu posledných 100 dní takú reakciu na heparín, ktorá spôsobila veľký pokles počtu krvných doštičiek – táto reakcia sa nazýva heparínom indukovaná trombocytopénia alebo ak máte v krvi protilátky proti enoxaparínu
- Ak máte silné krvácanie alebo stav s vysokým rizikom krvácania (ako napríklad žalúdočný vred, nedávne krvácanie do mozgu alebo oka)
- Ak používate Inhixa na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín
- Ak je pacient predčasne narodený alebo novorodenec do 1 mesiaca z dôvodu rizika závažnej toxicity vrátane abnormálneho dýchania (syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)).

Upozornenia a opatrenia
Inhixa sa **nemá zamieňať** s inými liekmi patriacimi do skupiny nízkomolekulových heparínov. Je to z toho dôvodu, že tieto lieky nie sú úplne rovnaké a nemajú rovnakú aktivitu a postup pri používaní.

Skôr ako použijete Inhixa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom:
- ak ste niekedy mali reakciu na heparín, ktorá spôsobila závažný pokles počtu krvných doštičiek
- ak sa idete podrobiť spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lumbálnej punkcii (pozri časť „Operácie a anestetiká“): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Inhixa a touto procedúrou
- ak máte mechanickú srdcovú chlopňu
- ak máte endokarditídu (infekcia vnútornej výstelky srdca)
- ak ste niekedy mali žalúdočný vred
- ak ste nedávno mali mozgovú príhodu
- ak máte vysoký krvný tlak
- ak máte cukrovku alebo problémy s krvnými cievami v oku spôsobenými cukrovkou (nazýva sa to diabetická retinopatia)
- ak ste sa nedávno podrobili operácii oka alebo mozgu
- ak ste v staršom veku (nad 65 rokov) a najmä ak máte viac ako 75 rokov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou
- ak ste podvýživený alebo máte nadváhu
- ak máte vysokú hladinu draslíka v krvi (dá sa skontrolovať krvnými testami)
- ak v súčasnosti užívate lieky ovplyvňujúce krvácanie (pozri nižšie časť „Iné lieky a Inhixa“).

Predtým, ako začnete používať tento liek a potom počas liečby v pravidelných intervaloch, vám môžu robiť **krvné testy** kvôli kontrole hladiny krvných doštičiek a draslíka v krvi.

Deti a dospievajúci
Bezpečnosť a účinnosť lieku Inhixa sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Iné lieky a Inhixa
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- warfarín – iný antikoagulačný liek používaný na riedenie krvi
- kyselina acetylsalicylová (známa aj ako aspirín alebo ASA), klopidogrel alebo iné lieky, ktoré sa používajú na zastavenie tvorby krvných zrazenín (pozri tiež časť 3 „Zmena antikoagulačného lieku“)
- injekcia dextranu – používa sa ako náhrada objemu krvi
- ibuprofén, diklofenak, ketorolak alebo iné lieky známe ako nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa používajú na liečbu bolesti a opuchu pri artritíde (zápale kĺbov) alebo pri iných ochoreniach
- prednizolón, dexametazón alebo iné lieky používané na liečbu astmy, reumatoidnej artritídy a iných ochorení

- lieky, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v krvi, ako sú draselné soli, odvodňovacie tablety, niektoré lieky na liečbu srdcových problémov.

Operácie a anestetiká
Ak sa chystáte podstúpiť spinálnu punkciu alebo operáciu, pri ktorej sa použijú tlmiace lieky nazývané epidurálne alebo spinálne anestetiká, povedzte svojmu lekárovi, že užívate Inhixa. Pozri časť „Nepoužívajte Inhixa“. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak máte akýkoľvek problém s chrbticou alebo ak ste sa niekedy podrobili operácii chrbtice.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Ak ste tehotná a máte mechanickú srdcovú chlopňu, môžete mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín. Lekár to musí s vami prediskutovať.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Inhixa nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sledovateľnosť
Je dôležité zaznamenať si číslo šarže lieku Inhixa, ktorý používate. Vždy, keď dostanete nové balenie lieku Inhixa, zaznamenajte si dátum a číslo šarže (je uvedené na obale po označení „Lot“) a túto informáciu si bezpečne uschovajte.

Inhixa obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku v rámci odporúčaného rozsahu dávok, to znamená v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Inhixa obsahuje benzylalkohol
Inhixa obsahuje benzylalkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Benzylalkohol je spojený s rizikom závažných vedľajších účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývaných syndróm dychovej tiesne („gasping“ syndróm)) u malých detí.

Nepodávajte novorodencovi (do veku 4 týždňov), pokiaľ to neodporúča lekár. Nepoužívajte viac ako týždeň u malých detí (mladších ako 3 roky), pokiaľ vám to neodporučí lekár alebo lekárnik.

Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek alebo ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Dôvodom je to, že vo vašom tele sa môže nahromadiť veľké množstvo benzylalkoholu a môže spôsobovať vedľajšie účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

3. Ako používať liek Inhixa

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte tento liek
- Liek Inhixa podáva obvykle lekár alebo zdravotná sestra. Je to preto, lebo tento liek sa podáva vo forme injekcie.
- Po prepustení z nemocnice môže byť naďalej potrebné pokračovať v používaní lieku Inhixa a budete si ho podávať sám.
- Inhixa sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).

- Inhixa sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Inhixa sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Inhixa do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať
- O tom, aké množstvo lieku Inhixa sa vám má podať, rozhodne lekár. Dávka bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Inhixa.

1. Liečba krvných zrazenín, ktoré sa už vytvorili v krvi
- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram hmotnosti jedenkrát denne alebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti dvakrát denne.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

❖ 2. Zabránenie tvorby krvných zrazenín v týchto situáciách:

❖ *Operácia alebo obdobie zníženej pohyblivosti v dôsledku ochorenia*
- Dávka bude závisieť od toho, aká je u vás pravdepodobnosť, že sa vám vytvorí zrazenina. Dostanete 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
- Ak sa chystáte na operáciu, obvykle vám prvú injekciu podajú 2 hodiny alebo 12 hodín pred operáciou.
- Ak máte v dôsledku ochorenia zníženú pohyblivosť, obvykle vám podajú 4 000 IU (40 mg) lieku Inhixa každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Inhixa sa môže používať pri dvoch odlišných typoch srdcového infarktu, jeden sa nazýva STEMI (infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu) a druhý je non-STEMI (NSTEMI). Množstvo lieku Inhixa, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, ktorý ste mali.

Srdcový infarkt typu NSTEMI:
- obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:
- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Inhixa vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Inhixa injekciou pod kožu (podkožná injekcia). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram vašej hmotnosti, každých 12 hodín.
- lekár vás obvykle požiada, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte 75 rokov alebo ste starší:
- obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram hmotnosti, každých 12 hodín.
- maximálne množstvo lieku Inhixa v prvých dvoch injekciách je 7 500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Inhixa.

Pre pacientov, ktorí podstupujú zákrok nazývaný perkutánna koronárna intervencia (PCI):
Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Inhixa, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Inhixa pred zákrokom PCI. Podá sa injekciou do žily.

3. Zabránenie tvorby krvných zrazenín v hadičkách dialyzačného prístroja
- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na každý kilogram hmotnosti.
- Inhixa sa pridáva do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy. Toto množstvo obvykle postačuje na 4-hodinovú dialýzu. Avšak lekár môže

v prípade potreby rozhodnúť o potrebe podania aj ďalšej dávky enoxaparínu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na každý kilogram hmotnosti.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Inhixa na lieky na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín)*
  Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte prestať podávať Inhixa.

- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Inhixa*
  Prestaňte užívať antagonistu vitamínu K. Lekár bude požadovať, aby vám urobili krvné testy s názvom INR a podľa výsledkov vám povie, kedy si máte začať podávať Inhixa.

- *Prechod z lieku Inhixa na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom (napr. apixabán, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Prestaňte si podávať Inhixa. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0 – 2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie lieku Inhixa, potom pokračujte ako obvykle.

- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Inhixa*
  Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Inhixa do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Ak použijete viac lieku Inhixa, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Inhixa, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepociťujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltne Inhixa, okamžite choďte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať liek Inhixa

Ak si zabudnete podať dávku, podajte si ju hneď, ako si spomeniete. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku v ten istý deň, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si budete viesť denné záznamy, pomôže vám to predísť vynechaniu dávky.

Ak si prestanete podávať liek Inhixa

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.
Je pre vás dôležité, aby ste pokračovali v podávaní injekcií lieku Inhixa až kým lekár nerozhodne o ukončení. Ak prestanete skôr, mohla by sa vám vytvoriť krvná zrazenina, čo môže byť veľmi nebezpečné.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tak ako iné antikoagulačné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Inhixa môže spôsobiť krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce. V niektorých prípadoch krvácanie nemusí byť zjavné.

Pri akomkoľvek krvácaní, ktoré sa nezastaví samo alebo ak spozorujete prejavy rozsiahleho krvácania (neobvyklá slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo nevysvetliteľný opuch), okamžite to konzultujte s lekárom.
Lekár môže rozhodnúť, či nariadi podrobnejšie pozorovanie alebo vám zmení liek.

Prestaňte používať Inhixa a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

Prestaňte používať enoxaparín a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov:
- rozšírený výskyt červených šupinatých vyrážok s podkožnými pupienkami a pľuzgiermi sprevádzanými horúčkou. Príznaky (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza) sa zvyčajne objavia na začiatku liečby.

Okamžite musíte povedať lekárovi
- Ak máte akýkoľvek prejav zablokovania krvnej cievy krvnou zrazeninou, ako je:
  - kŕčovitá bolesť, sčervenenie, pocit tepla alebo opuch jednej končatiny – toto sú príznaky hlbokej žilovej trombózy
  - dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašliavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- Ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nestratia, ak ich stlačíte.

Lekár vás môže požiadať, aby ste si nechali urobiť krvný test na kontrolu počtu krvných doštičiek.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:
Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
- krvácanie
- vzostup pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
- modriny sa vám tvoria ľahšie, ako je obvyklé. Môže to byť z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- ružové škvrny na koži. Tieto sa najpravdepodobnejšie tvoria v mieste vpichu injekcie lieku Inhixa.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbiaca červená koža.
- modrina alebo bolesť v mieste vpichu injekcie.
- pokles počtu červených krviniek.
- vysoký počet krvných doštičiek
- bolesť hlavy.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
- náhla silná bolesť hlavy. Môže to byť prejavom krvácania do mozgu.
- pocit napätia a opuchu v žalúdku. Môže to byť krvácanie v žalúdku.
- veľké červené nepravidelne tvarované škvrny na koži s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- žlté sfarbenie kože alebo očí a tmavší moč. Môžu to byť prejavy problémov s pečeňou.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)
- ťažká alergická reakcia. K prejavom patrí: vyrážka, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka.
- zvýšená hladina draslíka v krvi. Je pravdepodobnejšia u ľudí, ktorí majú problémy s obličkami alebo majú cukrovku. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- zvýšený počet bielych krviniek nazývaných eozinofily v krvi. Lekár to môže skontrolovať krvným testom.
- vypadávanie vlasov.
- osteoporóza (stav, kedy sú kosti náchylnejšie na zlomeninu) po dlhodobom používaní.
- brnenie, mravčenie a svalová slabosť (najmä v dolnej časti tela), ak podstupujete spinálnu punkciu alebo spinálnu anestéziu.

- strata kontroly nad močovým mechúrom alebo črevami (takže ste nemali kontrolu nad tým, kedy ísť na toaletu).
- zhrubnutie kože alebo hrčka v mieste vpichu injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Inhixa

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

Po prvom otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska môže byť liek po otvorení uchovaný maximálne 28 dní pri teplote nižšej ako 25 °C. Ďalšie časy a podmienky uchovávania počas použitia sú v zodpovednosti používateľa.

Po rozriedení infúznym roztokom chloridu sodného s obsahom 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Zlikvidujte všetok nepoužitý liek.
Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Inhixa obsahuje
- Liečivo je enoxaparín sodný.
  Každý ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
  Jedna injekčná (3,0 ml) liekovka obsahuje 30 000 IU (300 mg) enoxaparínu sodného.
  Jedna liekovka (5,0 ml) liekovka obsahuje 50 000 IU (500 mg) enoxaparínu sodného.
  Jedna liekovka (10,0 ml) liekovka obsahuje 100 000 IU (1000 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšie zložky sú benzylalkohol (pozri časť 2) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Inhixa a obsah balenia
- 3 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla s uzavretou gumovou injekčnou zátkou bielym hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Dodávané v baleniach s 1 injekčnou liekovkou.

- 5 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla typu I s uzavretou gumovou injekčnou zátkou a sivým hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Dodávané v baleniach s 5 injekčnými liekovkami.

- 10 ml roztoku v sklenenej liekovke z číreho bezfarebného skla s uzavretou gumovou injekčnou zátkou bielym hliníkovo-plastovým viečkom v kartónovej škatuli.

Dodávané v baleniach s 1 alebo 5 injekčnými liekovkami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandsko

Výrobca
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
6906 +37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.