

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok

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.
Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thoranine je indikovaný u dospelých:

- Prevencia venózne tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevencia venózne 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 venózne tromboembolickej choroby.
- Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 venózne 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 hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (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).

Prevenia tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 dvojito 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 protencov, 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 udržiavaciu 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 3000 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 dotedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolitikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
 - Dávkovanie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedené 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu 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. Začnie 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). Dávkovanie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené 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 obehú počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkovaním 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

Liečba angíny 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 odporúčaného dávkovania 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

Thoranine sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, 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 obehú počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

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 neodstrekuje vzduchovú bublinu, 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 miesto podania nemasírujte.

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 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 intravenózný prístup pred a aj po intravenózne aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom soľného roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (soľný roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

○ Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenózne 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 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (napr. použiť fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledujúcim spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariadeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenózne linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariadeného 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 nariadení 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 nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

• Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 Normalized 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 zväziť 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 významným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej chirurgickej 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

- *Všeobecné*

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWHs). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkovaním 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 pretrvávajúť 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*

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 informovaní, 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 (20 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).

- *Laboratorné vyšetrenia*

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venózneho tromboembolizmu 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 hematémov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4000 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 punkcii 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 a štruktúrnych 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, púzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, púzdro 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 obehú 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 mierou (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 tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obézných pacientov ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) 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.

- *Sledovateľnosť lieku*

Nízkomolekulové heparíny (LMWHs) sú biologické liečivá. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku do zdravotného záznamu pacienta s cieľom zlepšiť sledovateľnosť LMWH.

Obsah sodíka

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

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 soďného starostlivo 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 antikoagulanty (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatnosťou:

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom soďným s opatnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
 - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopido-grel, tiklopidín a antagonisti 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 soďným 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 soďný 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, trombocytopenie 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 soďným (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín soďný 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 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako

prevenciu hlbokkej žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokkej žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokkej žilovej trombózy, 1578 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 hlbokkej žilovej trombózy 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 hlbokkej žilovej trombózy (DVT) s pľúcnou embóliou (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 štúdiách 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 štúdiách boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 imunoalergického 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 cieľ

- 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 žľazových ciest

- veľmi časté: zvýšenie pečeňových enzýmov (najmä transamináz > 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: alopecia*
- zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé).
Uzličky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzličky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu).
Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.

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

Patilo 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 sa vždy považovalo za veľké.

Podobne ako pri podávaní iných antikoagulantov, 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	Prevenia u chirurgických pacientov	Prevenia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a	veľmi časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematória, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

Trombocytopénia a trombocytóza

Trieda orgánového systému	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	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	menej časté: trombocytopénia	časté: trombocytóza^β trombocytopénia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopénia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10⁹/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 krvácaným 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 3 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

Thoranine 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 4500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Liečivo 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 zníženie uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. U 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

Prevenia venózne tromboembolickej choroby spojená s operáciou

- Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii

V dvojito zaslepenej štúdii predĺzenej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolicke choroby a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4000 IU (40 mg) (n=90) jedenkrát denne subkutánne, alebo placebo (n=89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺzenej 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 placebo =0,008		
[#] p hodnota oproti placebo =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 predĺzenej profylaxie štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, a to aj pre VTE celkovo (enoxaparín sodný 21 [16 %] oproti placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebo 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.

Prevenčia venózneho tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa provnával 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 prejdenná 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 veny, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie). Celkovo bolo v štúdii zaradených 1102 pacientov a 1073 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 tromboembolicke 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 hlbokjej žilovej trombózy 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 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 (-1,2 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.

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej anginy 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 po dobu 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesom 13,8 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 3000 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 po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôbená 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 po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. 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 za 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 študijným 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 oboch 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 2000 IU, 4000 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 3000 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 4000 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 miešacia expozícia 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 pacientami 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 liek 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 neliši. 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 štúdií, 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 4000 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 kreatinínu 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 subkutánných dávkach 4000 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/m²) 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 nižšia hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4000 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 trombololytika 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 účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánnny 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

Thoranine sa nesmie miešať so žiadnymi inými injekciami alebo infúziou.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

2 roky

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

Balenia po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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 Thorinane sám sebe

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 svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Stôp, ako si podáte injekciu Thorinane

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

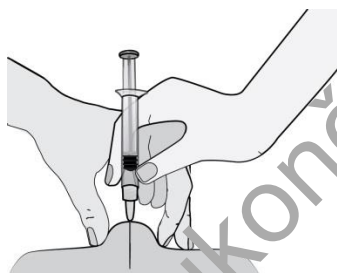


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodíte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. 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 ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 4 000 IU (40 mg) /0,4 ml injekčný roztok

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.
Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thoranine je indikovaný 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 hlboké žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (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).

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 prestencov, 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 udržiavaciu 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 3000 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 dotedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolitikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
 - Dávkovanie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedené 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu 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. Začnie 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). Dávkovanie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené 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 obehú počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkovaním 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

Liečba angíny 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 odporúčaného dávkovania 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

Thoranine sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, 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 obehú počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

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 neodstrekuje vzduchovú bublinu, 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 miesto podania nemasírujte.

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 STEMI):

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou i.v. bolusovou injekciou, za ktorou ihned' 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 intravenózný prístup pred a aj po intravenózne aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom soľného roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (soľný roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

○ Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenózne 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 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (napr. použiť fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledujúcim spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariadeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenózne linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariadeného 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 nariadení 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 nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[ml]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 Normalized 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 zväziť 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 významným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej chirurgickej 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

• *Všeobecné*

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWHs). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkovaním 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 pretrvávajúť 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*

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 informovaní, 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 (20 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).

- *Laboratorné vyšetrenia*

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venózneho tromboembolizmu 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 hematémov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4000 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 punkcii 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 a štruktúrnych 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, púzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, púzdro 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 obehú 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 mierou (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 tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obézných pacientov ($BMl > 30$ kg/m²) 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.

- *Sledovateľnosť lieku*

Nízkomolekulové heparíny (LMWHs) sú biologické liečivá. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku do zdravotného záznamu pacienta s cieľom zlepšiť sledovateľnosť LMWH.

Obsah sodíka

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

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 striktné indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu soďného starostlivo príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

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

Súbežné používanie sa odporúča s opatnosťou:

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom soďným s opatnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
 - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopido-grel, 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 soďným 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 soďný 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 soďným (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. Thoranine sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom soďným 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 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokéj žilovej trombózy, 1578 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 indikácii. Pri prevencii hlbokéj žilovej trombózy 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 hlbokéj žilovej trombózy (DVT) s pľúcnou embóliou (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 štúdiách 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 štúdiách boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 transamináz > 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: alopecia*
- zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé). Uzličky v mieste vpichu injekcie * (zapálené uzličky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.

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

Patilo 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 sa 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	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvácania a hemostatického systému	veľmi časté: krvácanie ^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a	veľmi časté: krvácanie ^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematória, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

Trombocytopénia a trombocytóza

Trieda orgánového systému	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	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: trombocytopenia	menej časté: trombocytopenia	veľmi časté: trombocytóza^β časté: trombocytopenia	menej časté: trombocytopenia	časté: trombocytóza^β trombocytopenia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopenia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10⁹/l

Pediatrická populácia

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

Viacdávkové injekčné liekovky obsahujúce benzylalkohol:

Podávanie lieku obsahujúceho benzylalkohol ako konzervačnú látku u novorodencom sa spája s fatálnym syndrómom dychovej tiesne ("gaspings" syndróm) (pozri časť 4.3). Benzylalkohol môže spôsobiť aj toxické reakcie a anafylaktoidné reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov (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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácaným 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: B01A B05

Thoranine 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 4500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Liečivo 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

Prevenia venózne tromboembolickej choroby spojená s operáciou

- Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii
- V dvojito zaslepenej štúdií predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolicke ochorenie a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4000 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 placebo =0,008		
[#] p hodnota oproti placebo =0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdií 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 štúdií 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 placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebo 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 22,0 % ($n=20$) 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 výskvte krvácania alebo iných komplikácií počas dvojito zaslepenej alebo sledovacej fázy.

Prevenia venózneho tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa preveroval 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 prejdenná 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 veny, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie). Celkovo bolo v štúdii zaradených 1102 pacientov a 1073 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 tromboembolicke udalosti, ktoré zahŕňali DVT, PE a smrť z dôvodu tromboembólie			
* p hodnota oproti placebo = 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 hlbkej žilovej trombózy 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 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 štúdií 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)	299 (100)
celkovo VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• iba DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,3)	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.

Liečba nestabilnej anginy a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdií 3171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej anginy 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 po dobu 30 dní. Enoxaparín sodný v porovnaní s heparínom štatisticky významne znížil kombinovaný výskyt anginy 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 štúdií 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 3000 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 po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu 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 po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. 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 za 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 študijným 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 oboch 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 2000 IU, 4000 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 3000 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 4000 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 priemerná expozícia 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 pacientami 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 liek 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 eliminácia 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 štúdií, 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 4000 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 kreatinínu 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 subkutánných dávkach 4000 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/m²) 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 nižšia hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4000 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 trombololytika 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 účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánný 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 50 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

Thoranine sa nesmie miešať so žiadnymi inými injekciami alebo infúziou.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

2 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 ° C. Neuchovávajúte 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 so žltým polypropylénovým piestom.

Balenia po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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 Thorinane sám/sebe

Ak si dokážete podávať tento liek sám/sa na, 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 Thorinane

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
 - Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
 - Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
 - Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
 - Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

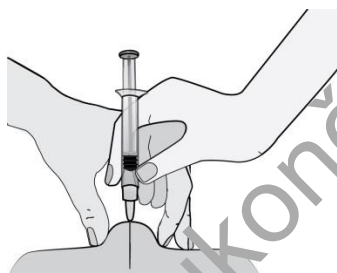


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodíte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. 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 ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok

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.
Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thoranine je indikovaný u dospelých:

- Prevencia venózne tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevencia venózne 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 venózne tromboembolickej choroby.
- Liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- 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 venózne 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 venózne tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venózne 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 hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (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).

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 dvojito 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 protencov, 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 udržiavaciu 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 3000 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 dotedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolitikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
 - Dávkovanie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedené 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.

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 dávkovaním 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). Dávkovanie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené 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 mimoteľovom obehu počas hemodialýzy.

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

Indikácia	Dávkovanie
Prevenčia venózne 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
Liečba angíny 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 odporúčaného dávkovania 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

Thoranine sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu TVT a PE, 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 obehú počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

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 neodstrekuje vzduchovú bublinu, aby sa zabránilo strate lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite na dosiahnutie požadovaného množstva kalibrovanú injekčnú striekačku a príbytočné 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 miesto podania nemasírujte.

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 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 intravenózný prístup pred a aj po intravenózne aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom soľného roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (soľný roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

○ Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pomocou kalibrovannej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenózne 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 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (napr. použiť fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledujúcim spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariadeného roztoku do injekčnej striekačky určennej na podanie roztoku do intravenózne linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariadeného 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 nariadení 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 nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

• Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 Normalized 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 zväziť 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 chirurgickej 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

- *Všeobecné*

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWHs). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkovaním 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 pretrvávajúť niekoľko rokov.

U pacientov s anamnézou (>100 dní) heparínom indukovanej trombocytopenie 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*

Pri nízkomolekulových heparínoch existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopenie sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopenia, 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 informovaní, 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 (20 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).

- *Laboratorné vyšetrenia*

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venózneho tromboembolizmu 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 hematémov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4000 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 punkcii 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 a štruktúrnych 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, púzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, púzdro 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 obehú 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 mierou (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 tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obézných pacientov ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) 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.

- *Sledovateľnosť lieku*

Nízkomolekulové heparíny (LMWHs) sú biologické liečivá. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku do zdravotného záznamu pacienta s cieľom zlepšiť sledovateľnosť LMWH.

Obsah sodíka

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

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 striktné indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu soďného starostlivo príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

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

Súbežné používanie sa odporúča s opatnosťou:

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom soďným s opatnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
 - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopido-grel, 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 soďným 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 soďný 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 soďným (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. Thoranine sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom soďným 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 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokéj žilovej trombózy, 1578 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 indikácii. Pri prevencii hlbokéj žilovej trombózy 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 hlbokéj žilovej trombózy (DVT) s pľúcnou embóliou (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 štúdiách 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 štúdiách boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 transamináz > 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: alopecia*
- zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé). Uzličky v mieste vpichu injekcie * (zapálené uzličky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.

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

Patilo 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 sa 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	Prevenia u chirurgických pacientov	Prevenia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvácania a hemostatického systému	veľmi časté: krvácanie ^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a	veľmi časté: krvácanie ^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie ^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematória, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

Trombocytopénia a trombocytoza

Trieda orgánového systému	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	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	menej časté: trombocytopénia	časté: trombocytóza^β trombocytopénia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopénia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10⁹/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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácaným 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) neneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností soli protamínu).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01A B05

Thoranine 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 4500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Liečivo 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 zníženie uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. U 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

Prevenia venózne 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 tromboembolicke choroby a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4000 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 placebo =0,008		
[#] p hodnota oproti placebo =0,537		

V druhej dvojito zaslepenej štúdii bolo 262 pacientov bez VTE ochorení 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 placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebo 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.

Prevenia venózneho tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa provnával 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 prejdenná 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 veny, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie). Celkovo bolo v štúdii zaradených 1102 pacientov a 1073 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 tromboembolicke 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 hlbokjej žilovej trombózy 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 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 (-4,1 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.

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3171 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 po dobu 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 3000 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 po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôbená 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 po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. 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 za 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 študijným 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 % redukciiu 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 oboch 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 liečárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B-C) zda 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 2000 IU, 4000 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 3000 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 4000 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. Premennosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientami 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 soďného je asi 4,3 litrov a je blízky krvnému objemu.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Enoxaparín soďný je liek 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 jednorazová a eliminačný polčas anti-Xa aktivity je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní enoxaparínu soďného. 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 soďného sa u starších osôb v porovnaní s mladšími neliši. Avšak je známe, že funkcia obličiek sa s vekom znižuje a teda eliminácia enoxaparínu soďného u starších pacientov môže byť znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

V štúdií, ktorá sa robila u pacientov s pokročilou cirhózou liečených enoxaparínom soďným 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 syntézy 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 4000 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 kreatinínu 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 subkutánných dávkach 4000 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/m²) 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 nižšia hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4000 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 trombololytika 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 účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánný 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 samic.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Thoranine sa nesmie miešať so žiadnymi inými injekciami alebo infúziou.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

2 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 ° C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,6 ml roztoku v sklenenej striekačke s označenou mierkou z číreho bezfarebného neutrálného skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s oranžovým polypropylénovým piestom.

Balenia po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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 Thorinane sám sebe

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 poučení/á. Ak si nie ste istý/á, čo máte robiť, ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Skôr, ako si podáte injekciu Thorinane

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich). Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posadte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupku alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto

podania injekcie si zvol'te na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

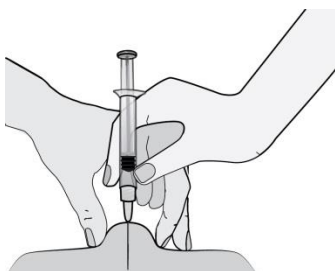


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

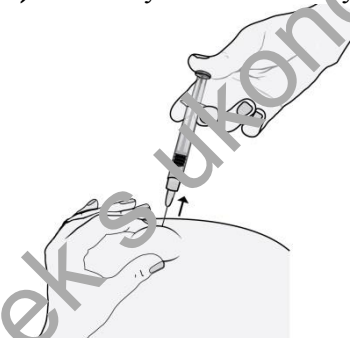
- 5) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

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

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.
- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhod'te do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. 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 ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 8 000 IU (80 mg/ml)/0,8 ml injekčný roztok

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.
Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thoranine je indikovaný u dospelých:

- Prevencia venózne tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevencia venózne 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 venózne tromboembolickej choroby.
- Liečba hlbokéj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 venózne 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 venózne tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venózne 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 hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (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).

Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 dvojito 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 protencov, 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 udržiavaciu 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 3000 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 dotedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolitikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
 - Dávkovanie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedené 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu 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. Začnie 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). Dávkovanie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené 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 obehú počas hemodialýzy.

Tabuľka s dávkovaním 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

Liečba angíny 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 odporúčaného dávkovania 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

Thoranine sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, 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 obehú počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

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 neodstrekuje vzduchovú bublinu, 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 miesto podania masírujte.

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 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 intravenózný prístup pred a aj po intravenózne aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom soľného roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (soľný roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

○ Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pomocou kalibrovannej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3000 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 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (napr. použiť fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledujúcim spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariadeného 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 nariadeného 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 nariadení 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 nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

Injekcia do arteriálnej linky:

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 Normalized 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 zväziť 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 významným 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

• *Všeobecné*

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWHs). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkovaním 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 pretrvávajúť niekoľko rokov.

U pacientov s anamnézou (>100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatnosťou. 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*

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 opatnosťou 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 venózne 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 hematémov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4000 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 punkcii 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, púzdro cievneho vodiča (sheath) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, púzdro cievneho vodiča (sheath) 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, ktoréablokovali 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 obehú 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 spolaahlivá 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 tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obézných pacientov (BMI >30 kg/m²) 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.

- *Sledovateľnosť lieku*

Nízkomolekulové heparíny (LMWHs) sú biologické liečivá. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku do zdravotného záznamu pacienta s cieľom zlepšiť sledovateľnosť LMWH.

Obsah sodíka

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

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 striktné indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu soďného starostlivo 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 antikoagulantia (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatnosťou:

Tieto lieky je možné podávať súbežne s enoxaparínom soďným s opatnosťou:

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
 - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopido-grel, 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 soďným 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 soďný 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, trombocytopenie 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 soďným (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. Thoranin sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom soďným 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 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokéj žilovej trombózy, 1578 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 indikácii. Pri prevencii hlbokéj žilovej trombózy 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 hlbokéj žilovej trombózy (DVT) s pľúcnou embóliou (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 štúdiách 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 štúdiách boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách a ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh (* znamená reakcie zo skúsenosti po uvedení lieku na trh) sú podrobnejšie uvedené nižšie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 transamináz > 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: alopecia*
- 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.

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, malé 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

Patrílo 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 sa vždy považovalo za veľké.

Podobne ako pri podávaní iných antikoagulantov, 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	Prevenia, u chirurgických pacientov	Prevenia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a	veľmi časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematória, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

Trombocytopénia a trombocytoza

Trieda orgánového systému	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	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	menej časté: trombocytopénia	časté: trombocytóza^β trombocytopénia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopénia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10⁹/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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácaným 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) neneutralizuje úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01A B05

Thoranine 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 4500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Liečivo 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 zníženie uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. U 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

Prevenia venózne 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 tromboembolicke choroby a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4000 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 placebo =0,008		
[#] p hodnota oproti placebo =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 placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebo 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.

Prevenia venózneho tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa provnával 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 prejdenná 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 veny, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie). Celkovo bolo v štúdii zaradených 1102 pacientov a 1073 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 tromboembolicke 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 hlbokjej žilovej trombózy 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 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 (-4,1 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.

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3171 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 po dobu 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 3000 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 po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôbená 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 po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. 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 za 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 študijným 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 % redukciiu 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 oboch 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 liečebných údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B-C) zda 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 2000 IU, 4000 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 3000 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 4000 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. Premennosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientami 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 soodného 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 liek 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 jednorazová 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 neliši. 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 štúdií, 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 syntézy 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 klírnsu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4000 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 kreatinínu 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 subkutánných dávkach 4000 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/m²) 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 nižšia hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4000 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 trombololytika 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 účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánný 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

Thoranine sa nesmie miešať so žiadnymi inými injekciami alebo infúziou.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

2 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 ° C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml roztoku v sklenenej striekačke označenej mierkou z číreho bezfarebného neutrálného skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Balenia po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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 Thorinane sám seba

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 Thorinane

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich). Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupku alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto

podania injekcie si zvol'te na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

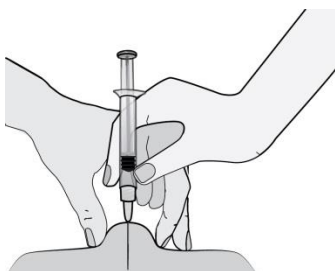


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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.

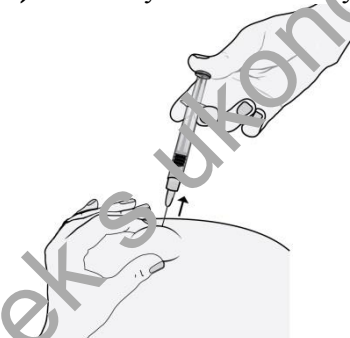
Uistite sa, že **kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhod'te do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. 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 ČÍSLO

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml injekčný roztok

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.
Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thoranine je indikovaný u dospelých:

- Prevencia venózne tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä v ortopedickej alebo všeobecnej chirurgii vrátane onkologickej chirurgie.
- Prevencia venózne 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 venózne tromboembolickej choroby.
- Liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá by mohla vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- 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 venózne 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 venózne tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venózne 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 hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (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).

Prevenia 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 dvojito 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 prestencov, 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 udržiavaciu 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 3000 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 dotedy, kým pacient neprejde do ambulantnej liečby, podľa toho, čo nastane skôr. Ak sa enoxaparín sodný podáva s trombolitikom (fibrín špecifickým alebo fibrín nešpecifickým), musí sa enoxaparín sodný podať v časovom rozmedzí 15 minút pred a 30 minút po začiatku fibrinolytickej liečby.
 - Dávkovanie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov je uvedené 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu 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. Začnie 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). Dávkovanie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené 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 obehú počas hemodialýzy.

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

Indikácia	Dávkovanie
Prevencia venózne 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

Liečba angíny 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 odporúčaného dávkovania 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

Thoranine sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, 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 obehú počas dialýzy sa podáva do arteriálnej linky dialyzačného obvodu.

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 neodstrekuje vzduchovú bublinu, 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 miesto podania nemasírujte.

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 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 intravenózný prístup pred a aj po intravenózne aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom soľného roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (soľný roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

○ Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pomocou kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenózne 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 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak s objemom 50 ml (napr. použiť fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledujúcim spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem nariadeného roztoku do injekčnej striekačky určenej na podanie roztoku do intravenózne linky.

Po ukončení riedenia sa dá vypočítať potrebný objem, ktorý je potrebný na podanie v injekcii, pomocou tohto vzorca: [objem nariadeného 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 nariadení 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 nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

• Injekcia do arteriálnej linky

Podáva sa do arteriálnej linky dialyzačného obvodu na prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú 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 Normalized 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 zväziť 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 významným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej chirurgickej 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

• *Všeobecné*

Enoxaparín sodný nemožno zamieňať (jednotku za jednotku) s inými nízkomolekulovými heparínmi (LMWHs). Tieto lieky sa líšia svojím výrobným postupom, molekulovou hmotnosťou, špecifickou anti-Xa a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkovaním 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 pretrvávajúť niekoľko rokov.

U pacientov s anamnézou (>100 dní) heparínom indukovanej trombocytopénie bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatnosťou. 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*

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 informovaní, 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 (20 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 opatnosťou 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).

- *Laboratorné vyšetrenia*

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom profylaxie venózneho tromboembolizmu 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 punkcii boli hlásené prípady neuraxiálnych hematémov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4000 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 punkcii 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 a štruktúrnych 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, púzdro cievneho vodiča (sheat) možno odstrániť okamžite. Ak sa použije metóda manuálnej kompresie, púzdro 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 obehú 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 mierou (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 spolehľivá 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 tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obézných pacientov ($BMl > 30$ kg/m²) 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.

- *Sledovateľnosť lieku*

Nízkomolekulové heparíny (LMWHs) sú biologické liečivá. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku do zdravotného záznamu pacienta s cieľom zlepšiť sledovateľnosť LMWH.

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 striktné indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu soďného 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 antikoagulanty (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie sa odporúča s opatrnosťou:

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

- *Iné lieky ovplyvňujúce hemostázu, ako sú:*
 - inhibítory zhlukovania krvných doštičiek vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej ako antiagregačný liek (v dávke na kardioprotekciu), klopido-grel, tiklopidín a iní agonisty 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 soďným 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 soďný 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, trombocytopenie 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 soďným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje súvisiace s enoxaparínom soďným 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 soďný 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 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokkej žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokkej žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokkej žilovej trombózy, 1578 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 hlbokkej žilovej trombózy 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 hlbokkej žilovej trombózy (DVT) s pľúcnou embóliou (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 štúdiách 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 štúdiách boli najčastejšími hlásenými reakciami krvácanie, trombocytopénia a trombóza (pozri časť 4.4 a 'Opis vybraných nežiaducich reakcií' nižšie).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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 transamináz > 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: alopecia*
- zriedkavé: kožná vaskulitída*, kožná nekróza* obvykle sa vyskytuje v mieste vpichu injekcie (predchádza jej zvyčajne purpura alebo erytematózne plaky, infiltrované a bolestivé). Uzličky v mieste vpichu injekcie* (zapálené uzličky, ktoré neboli cystickým obalom enoxaparínu). Vymiznú v priebehu niekoľkých dní a nie je potrebné kvôli tomu ukončiť liečbu.

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

Laboratorne a funkčné vyšetrenia

- zriedkavé: hyperkaliémia*(pozri časti 4.4 a 4.5)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie

Patilo sem veľké krvácanie, zaznamenalo sa u viac ako u 4,1 % 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 sa vždy považovalo za veľké.

Podobne ako pri podávaní iných antikoagulantov 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	Prevenia u chirurgických pacientov	Prevenia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a non-Q infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a	veľmi časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza iná ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematória, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

Trombocytopénia a trombocytóza

Trieda orgánového systému	Prevenčia u chirurgických pacientov	Prevenčia u interných pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	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	menej časté: trombocytopénia	časté: trombocytóza^β trombocytopénia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopénia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek > 400 x 10⁹/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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácaným 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) nezníži úplne (najviac asi 60 %) (pozri Súhrn charakteristických vlastností soli protamínu).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum, skupina heparínov. ATC kód: B01A B05

Thoranine 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 4500 daltonov, v ktorom sú oddelené antitrombotická a antikoagulačná aktivita štandardného heparínu. Liečivo 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 zníženie uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z vaskulárneho endotelu do krvného obehu. U 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

Prevenia venózne 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 tromboembolicke choroby a predtým počas hospitalizácie dostávali 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného, boli po prepustení randomizovaní na buď 4000 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 placebo =0,008		
[#] p hodnota oproti placebo =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 placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) aj pre proximálnu DVT (enoxaparín sodný 8 [6,1%] oproti placebo 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.

Prevenia venózneho tromboembolickej choroby u interných pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii s paralelnými skupinami sa provnával 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 prejdenná 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 veny, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie). Celkovo bolo v štúdii zaradených 1102 pacientov a 1073 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 tromboembolicke 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 hlbkej žilovej trombózy 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 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 (-4,1 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.

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdii 3171 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 po dobu 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 3000 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 po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu bola prispôbená 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 po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. 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 za 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 študijným 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 % redukciiu 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 oboch 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 liečárnych údajov sa používanie enoxaparínu v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Child-Pugh trieda B-C) zda 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 2000 IU, 4000 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 3000 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 4000 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. Premennosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientami 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 soodného 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 liek 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 jednorazová 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 neliši. 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 štúdií, 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 syntézy 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 klírnsu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4000 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 kreatinínu 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 subkutánných dávkach 4000 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/m²) 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 nižšia hmotnosťou ovplyvnený klírens.

Po jednorazovom subkutánnom podaní enoxaparínu sodného v dávke 4000 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 trombololytika 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 účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledujúce testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu: Amesov test *in-vitro*, progresívny mutačný test na bunkách myšacích lymfómov *in-vitro*, humánný 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

Thoranine sa nesmie miešať so žiadnymi inými injekciami alebo infúziou.

Intravenózna injekcia (bolus) iba pre akútnu indikáciu STEMI.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnená striekačka

2 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 ° C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,0 ml roztoku v sklenenej striekačke s označenou mierkou z číreho bezfarebného, neutrálného skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Balenia po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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 Thorinane sám seba

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 Thorinane

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich). Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posadte sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupku alebo existujúcej jazvy či modriny. Miesto

podania injekcie si zvol'te na ľavej alebo pravej strane brucha, podľa toho, kde ste si podávali injekciu naposledy.

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

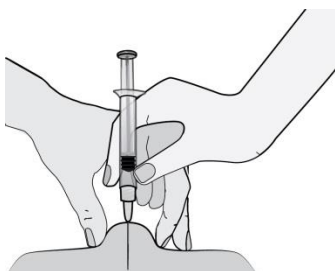


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

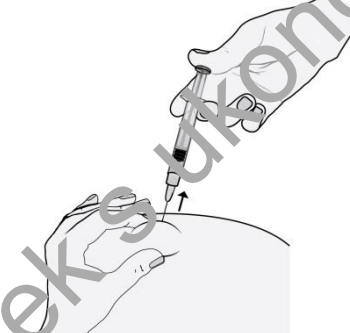
- 5) Držte injekčnú striekačku rukou, ktorou píšete (ako ceruzku), a druhou rukou jemne stlačte vyčistené miesto na bruchu a medzi palcom a ukazovákom vytvorte kožný záhyb.

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

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.
- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhod'te do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. 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 ČÍSLO

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/09/2016

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
0000 Shenzhen
ČÍNA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRÉCKO

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**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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 2 alebo 10)

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok
enoxaparín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,2 ml) obsahuje 2 000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím čítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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 VZNIKNUÝCH, 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/1/16/1131/001
EU/1/16/1131/002

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 BRADLOVOM PÍSME

Thoranine 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thoranine 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekčný roztok

enoxaparín

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 alebo 10)

1. NÁZOV LIEKU

Thoranine 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok
enoxaparín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 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 v naplnenej injekčnej striekačke
2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím čítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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

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 BRADLOVOM PÍSME

Thoranine 4 000 IU (40 mg)/0,4ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thoranine 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok

enoxaparín

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 alebo 10)****1. NÁZOV LIEKU**

Thoranine 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok
enoxaparín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 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 v naplnenej injekčnej striekačke
2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím čítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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

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 BRADLOVOM PÍSME

Thoranine 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thoranine 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok

enoxaparín

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 alebo 10)****1. NÁZOV LIEKU**

Thoranine 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok
enoxaparín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 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 v naplnenej injekčnej striekačke
2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím čítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

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 BRADLOVOM PÍSME

Thoranine 8 000 IU (80 mg)/0,3 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thoranine 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok

enoxaparín

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 alebo 10)****1. NÁZOV LIEKU**

Thoranine 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml injekčný roztok
enoxaparín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 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 v naplnenej injekčnej striekačke
2 naplnené injekčné striekačky
10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím čítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne, intravenózne použitie.
Mimotelové použitie (v dialyzačnom okruhu).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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 VZNIKUTÝCH, 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/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJE

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Thoranine 10 000 IU (100 mg) 100 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

2Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Thoranine 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml injekčný roztok

enoxaparín

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

Thoranine 2 000 IU (20 mg)/ 0,2 ml injekčný roztok enoxaparín sodný

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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, ak konca 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 Thoranine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine
3. Ako používať Thoranine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thoranine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thoranine a na čo sa používa

Thoranine obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva enoxaparín sodný, je to nízkomolekulový heparín (LMWH).

Thoranine účinkuje dvomi spôsobmi:

- 1) zabráňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabráňuje poškodeniu organizmu.
- 2) zabráňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Thoranine 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 máte nestabilnú angínu (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 problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine

Nepoužívajte Thoranine:

- - 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 trombocytopenia 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 Thoranine na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia

Ak používate Thoranine, nesmie sa 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 Thoranine, 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 Operácie a anestetiká): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Thoranine 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 oka 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).

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.

Iné lieky a Thoranine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- warfarín – používa sa na riedenie krvi
- aspirín (tak tiež známy ako kyselina acetylsalicylová alebo ASA), klopidoogrel 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 používajú sa 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 Thoranine. Pozri časť

“Nepoužívajte Thoranine”. Taktiež 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 svojim 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 svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Thoranine nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Odporúča sa, aby lekár zaznamenal obchodný názov a číslo šarže lieku, ktorý používate.

Thoranine obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Thoranine

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

- - Thoranine 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 Thoranine a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Thoranine sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Thoranine sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Thoranine sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Thoranine do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať

- O tom, aké množstvo lieku Thoranine sa vám má podať, rozhodne lekár. Množstvo bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Thoranine.

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 Thoranine.

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 Thoranine 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 Thoranine každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Thoranine 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 Thoranine, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, aký máte.

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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:

- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Thoranine vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Thoranine 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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

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 Thoranine v prvých dvoch injekciách je 7500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Pre pacientov s operáciou, ktorá sa nazýva perkutánna koronárna intervencia (PCI):

Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Thoranine, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Thoranine pred PCI operáciou. 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.
- Thoranine 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 Thoranine sám sebe

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 Thoranine

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

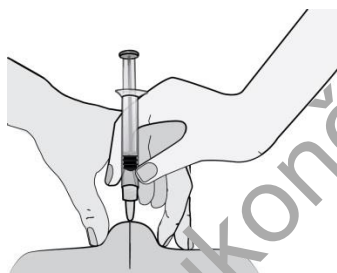


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodzte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Thoranine 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 Thoranine.
- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Thoranine*
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 Thoranine.
- *Prechod z lieku Thoranine na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom*
Prestaňte si podávať Thoranine. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0-2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie, potom pokračujte ako obvykle.
- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Thoranine*
Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Thoranine do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť lieku Thoranine sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Ak použijete viac lieku Thoranine, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Thoranine, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepocítujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltnie Thoranine, okamžite chodte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Thoranine

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 Thoranine

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 Thoranine 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 iné podobné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Thoranine 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 Thoranine a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

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 hlbokoj 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 môže nariadiť, aby vám urobili 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 Thoranine.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbíaca 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 kožné lézie s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- spozorujete žlté sfarbenie kože alebo očí a máte tmavšiu moč. Môžu to byť pečeňové problémy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 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 eozinofilov 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 Thoranine

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 ° C. Neuchováajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Thoranine 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 Thorinane obsahuje

- Liečivo je enoxaparín sodný.
Každý ml obsahuje 100 mg enoxaparínu sodného.
Každá naplnená injekčná striekačka 0,2 ml obsahuje 2000 IU (20 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Thorinane a obsah balenia

0,2 ml roztoku v striekačke s telom z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Dodávané v baleniach po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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

Nérodina a Kapodistrijská univerzita v Aténach,
Katedra chémie, laboratórnych služieb „Chemická analýza - kontrola kvality“
Panepistimiopolis Zografou,
Atény, Attiki 15771
Grécko

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

Thoranine 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok enoxaparín sodný

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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, ak konca 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 Thoranine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine
3. Ako používať Thoranine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thoranine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thoranine a na čo sa používa

Názov vášho lieku je Thoranine. Obsahuje liečivo nazývané enoxaparín sodný, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných nízkomolekulové heparíny.

Thoranine účinkuje dvomi spôsobmi:

- 1) zabráňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabráňuje poškodeniu organizmu.
- 2) zabráňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Thoranine 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 máte nestabilnú angínu (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 problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine

Nepoužívajte Thoranine:

- 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 trombocytopenia 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 Thoranine na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia

Ak používate Thoranine, nesmie sa 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 Thoranine, 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 Operácie a anestetiká): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Thoranine 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 oka 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).

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.

Iné lieky a Thoranine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- warfarín – používa sa na riedenie krvi
- aspirín (tak tiež známy ako kyselina acetylsalicylová alebo ASA), klopidoogrel 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 používajú sa 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 Thoranine. Pozri časť

“Nepoužívajte Thoranine”. Taktiež 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 svojim 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 svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Thoranine nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Odporúča sa, aby lekár zaznamenal obchodný názov a číslo šarže lieku, ktorý používate.

Thoranine obsahuje sodík

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

3. Ako používať Thoranine

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

- - - Thoranine 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 Thoranine a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Thoranine sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Thoranine sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Thoranine sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Thoranine do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať

- O tom, aké množstvo lieku Thoranine sa vám má podať, rozhodne lekár. Množstvo bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Thoranine.

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 Thoranine.

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 Thoranine 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 Thoranine každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Thoranine 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 Thoranine, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, aký máte.

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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:

- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Thoranine vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Thoranine 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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

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 Thoranine v prvých dvoch injekciách je 7500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Pre pacientov s operáciou, ktorá sa nazýva perkutánna koronárna intervencia (PCI):

Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Thoranine, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Thoranine pred PCI operáciou. 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.
- Thoranine 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 Thoranine sám sebe

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 Thoranine

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

Pamätajte: Injekciu nepodávajte do 5 cm od pupku 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) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

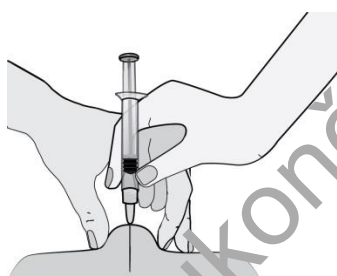


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodzte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Thoranine 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 Thoranine.
- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Thoranine*
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 Thoranine.
- *Prechod z lieku Thoranine na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom*
Prestaňte si podávať Thoranine. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0-2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie, potom pokračujte ako obvykle.
- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Thoranine*
Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Thoranine do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť lieku Thoranine sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Ak použijete viac lieku Thoranine, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Thoranine, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepocítujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltnie Thoranine, okamžite chodte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Thoranine

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 Thoranine

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 Thoranine 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 iné podobné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Thoranine 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 Thoranine a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

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 hlbokkej žilovej trombózy
 - dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašľavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nesťera, ak ich stlačíte.

Lekár môže nariadiť, aby vám urobili krvný test na kontrolu počtu krvných doštičiek.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- krvácanie
- vzostup pečeneových 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 Thoranine.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbíaca 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 kožné lézie s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždenie kože (lokálne podráždenie).
- spozorujete žlté sfarbenie kože alebo očí a máte tmavšiu moč. Môžu to byť pečeneové problémy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 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 eozinofilov 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 Thoranine

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 ° C. Neuchováajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Thoranine 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 Thorinane obsahuje

- Liečivo je enoxaparín sodný.
Každý ml obsahuje 100 mg enoxaparínu sodného.
Každá naplnená injekčná striekačka 0,4 ml obsahuje 4000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Thorinane a obsah balenia

0,4 ml roztoku v striekačke s telom z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Dodávané v baleniach po 2 a 10 naplnených striekačkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Národná a Kapodistrijská univerzita v Aténach,
Katedra chémie, laboratórnych služieb „Chemická analýza - kontrola kvality“
Panepistimiopolis Zografou,
Atény, Attiki 15771
Grécko

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>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Thoranine 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekčný roztok enoxaparín sodný

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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, ak konca 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 Thoranine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine
3. Ako používať Thoranine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thoranine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thoranine a na čo sa používa

Názov vášho lieku je Thoranine. Obsahuje liečivo nazývané enoxaparín sodný, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných nízkomolekulové heparíny.

Thoranine účinkuje dvomi spôsobmi:

- 1) zabráňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabráňuje poškodeniu organizmu.
- 2) zabráňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Thoranine 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 máte nestabilnú angínu (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 problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine

Nepoužívajte Thoranine:

- - 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 trombocytopenia 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 Thoranine na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia

Ak používate Thoranine, nesmie sa 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 Thoranine, 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 Operácie a anestetiká): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Thoranine 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 oka 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).

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.

Iné lieky a Thoranine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- warfarín – používa sa na riedenie krvi
- aspirín (tak tiež známy ako kyselina acetylsalicylová alebo ASA), klopidoogrel 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 používajú sa 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 Thoranine. Pozri časť

“Nepoužívajte Thoranine”. Taktiež 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 svojim 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 svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Thoranine nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Odporúča sa, aby lekár zaznamenal obchodný názov a číslo šarže lieku, ktorý používate.

Thoranine obsahuje sodík

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

3. Ako používať Thoranine

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

- Thoranine 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 Thoranine a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Thoranine sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Thoranine sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Thoranine sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Thoranine do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať

- O tom, aké množstvo lieku Thoranine sa vám má podať, rozhodne lekár. Množstvo bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Thoranine.

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 Thoranine.

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 Thoranine 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 Thoranine každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Thoranine 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 Thoranine, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, aký máte.

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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:

- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Thoranine vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Thoranine 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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

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 Thoranine v prvých dvoch injekciách je 7500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Pre pacientov s operáciou, ktorá sa nazýva perkutánna koronárna intervencia (PCI):

Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Thoranine, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Thoranine pred PCI operáciou. 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.
- Thoranine 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 Thoranine sám sebe

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 Thoranine

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

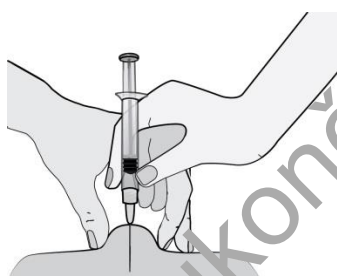


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečíte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodzte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Thoranine 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 Thoranine.
- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Thoranine*
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 Thoranine.
- *Prechod z lieku Thoranine na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom*
Prestaňte si podávať Thoranine. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0-2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie, potom pokračujte ako obvykle.
- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Thoranine*
Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Thoranine do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť lieku Thoranine sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Ak použijete viac lieku Thoranine, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Thoranine, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepocítujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltnie Thoranine, okamžite chodte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Thoranine

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 Thoranine

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 Thoranine 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 iné podobné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Thoranine 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 Thoranine a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

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 hlbokkej žilovej trombózy
 - dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašľavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nestatia, ak ich stlačíte.

Lekár môže nariadiť, aby vám urobili 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 Thoranine.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbíaca 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 10 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 kožné lézie s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- spozorujete žlté sfarbenie kože alebo očí a máte tmavšiu moč. Môžu to byť pečeňové problémy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 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 eozinofilov 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 Thoranine

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum expirácie 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.

Thoranine 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 Thorinane obsahuje

- Liečivo je enoxaparín sodný.
Každý ml obsahuje 100 mg enoxaparínu sodného.
Každá naplnená injekčná striekačka 0,6 ml obsahuje 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Thorinane a obsah balenia

0,6 ml roztoku v striekačke s telom z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Dodávané v baleniach po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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

Národná a Kapodistrijská univerzita v Aténach,
Katedra chémie, laboratórnych služieb „Chemická analýza - kontrola kvality“
Panepistimiopolis Zografou,
Atény, Attiki 15771
Grécko

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

Thoranine 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekčný roztok enoxaparín sodný

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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, ak konca 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 Thoranine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine
3. Ako používať Thoranine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thoranine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thoranine a na čo sa používa

Názov vášho lieku je Thoranine. Obsahuje liečivo nazývané enoxaparín sodný, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných nízkomolekulové heparíny.

Thoranine účinkuje dvomi spôsobmi:

- 1) zabráňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabráňuje poškodeniu organizmu.
- 2) zabráňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Thoranine 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 máte nestabilnú angínu (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 problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine

Nepoužívajte Thoranine:

- 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 trombocytopenia 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 Thoranine na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia

Ak používate Thoranine, nesmie sa 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 Thoranine, 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 Operácie a anestetiká): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Thoranine 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 oka 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).

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.

Iné lieky a Thoranine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- warfarín – používa sa na riedenie krvi
- aspirín (tak tiež známy ako kyselina acetylsalicylová alebo ASA), klopidoogrel 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 používajú sa 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 Thoranine. Pozri časť

“Nepoužívajte Thoranine”. Taktiež 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 svojim 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 svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Thoranine nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Odporúča sa, aby lekár zaznamenal obchodný názov a číslo šarže lieku, ktorý používate.

Thoranine obsahuje sodík

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

3. Ako používať Thoranine

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

- - Thoranine 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 Thoranine a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Thoranine sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Thoranine sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Thoranine sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Thoranine do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať

- O tom, aké množstvo lieku Thoranine sa vám má podať, rozhodne lekár. Množstvo bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Thoranine.

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 Thoranine.

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 Thoranine 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 Thoranine každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Thoranine 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 Thoranine, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, aký máte.

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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:

- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Thoranine vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Thoranine 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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

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 Thoranine v prvých dvoch injekciách je 7500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Pre pacientov s operáciou, ktorá sa nazýva perkutánna koronárna intervencia (PCI):

Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Thoranine, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Thoranine pred PCI operáciou. 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.
- Thoranine 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 Thoranine sám sebe

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 Thoranine

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

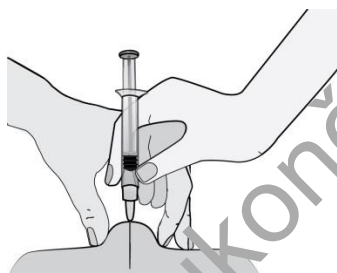


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodzte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Thoranine 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 Thoranine.
- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Thoranine*
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 Thoranine.
- *Prechod z lieku Thoranine na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom*
Prestaňte si podávať Thoranine. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0-2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie, potom pokračujte ako obvykle.
- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Thoranine*
Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Thoranine do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť lieku Thoranine sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Ak použijete viac lieku Thoranine, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Thoranine, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepocítujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltnie Thoranine, okamžite chodte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Thoranine

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 Thoranine

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 Thoranine 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 iné podobné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Thoranine 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 Thoranine a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

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 hlbokoj 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 môže nariadiť, aby vám urobili 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 Thoranine.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbíaca 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 kožné lézie s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- spozorujete žlté sfarbenie kože alebo očí a máte tmavšiu moč. Môžu to byť pečeňové problémy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 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 eozinofilov 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 lekárnik. 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 Thoranine

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C. Neuchováajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Thoranine 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 Thorinane obsahuje

- Liečivo je enoxaparín sodný.
Každý ml obsahuje 100 mg enoxaparínu sodného.
Každá naplnená injekčná striekačka 0,8 ml obsahuje 8000 IU (80 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Thorinane a obsah balenia

0,8 ml roztoku v striekačke s telom z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Dodávané v baleniach po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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

Národná a Kapodistrijská univerzita v Aténach,
Katedra chémie, laboratórnych služieb „Chemická analýza - kontrola kvality“
Papepistimiopolis Zografou,
Atény, Attiki 15771
Grécko

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

Thoranine 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml injekčný roztok enoxaparín sodný

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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, ak konca 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 Thoranine a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine
3. Ako používať Thoranine
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thoranine
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thoranine a na čo sa používa

Názov vášho lieku je Thoranine. Obsahuje liečivo nazývané enoxaparín sodný, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných nízkomolekulové heparíny.

Thoranine účinkuje dvomi spôsobmi:

- 1) zabráňuje zväčšovaniu vytvorených krvných zrazenín. Tým pomáha ľudskému organizmu odbúravať ich a zabráňuje poškodeniu organizmu.
- 2) zabráňuje tvorbe krvných zrazenín v krvi.

Thoranine 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 máte nestabilnú angínu (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 problémy s obličkami).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thoranine

Nepoužívajte Thoranine:

- - - 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 trombocytopenia 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 Thoranine na liečbu krvných zrazenín a idete podstúpiť spinálnu alebo epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu do 24 hodín.

Upozornenia a opatrenia

Ak používate Thoranine, nesmie sa 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 Thoranine, 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 Operácie a anestetiká): musí byť dodržaný časový odstup medzi podaním lieku Thoranine 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 oka 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).

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.

Iné lieky a Thoranine

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- warfarín – používa sa na riedenie krvi
- aspirín (tak tiež známy ako kyselina acetylsalicylová alebo ASA), klopidoogrel 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 používajú sa 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 Thoranine. Pozri časť

“Nepoužívajte Thoranine”. Taktiež 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 svojim 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 svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Thoranine nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Odporúča sa, aby lekár zaznamenal obchodný názov a číslo šarže lieku, ktorý používate.

Thoranine obsahuje sodík

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

3. Ako používať Thoranine

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

- - Thoranine 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 Thoranine a budete si ho podávať sám (pozri nižšie návod na používanie, ako postupovať).
- Thoranine sa obvykle podáva podkožnou injekciou (subkutánne).
- Thoranine sa môže podať injekciou do žily (vnútrožilovo) po určitých typoch srdcového infarktu alebo operácie.
- Thoranine sa môže pridať do hadičky dialyzačného prístroja vedúcej von z tela (arteriálna linka) na začiatku dialýzy.

Nepodávajte injekciu lieku Thoranine do svalu.

Aké množstvo lieku sa vám má podať

- O tom, aké množstvo lieku Thoranine sa vám má podať, rozhodne lekár. Množstvo bude závisieť od dôvodu, pre ktorý sa liek používa.
- Ak máte problémy s obličkami, môže vám byť podané menšie množstvo lieku Thoranine.

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 Thoranine.

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 Thoranine 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 Thoranine každý deň.
- Lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

❖ *Po srdcovom infarkte*

Thoranine 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 Thoranine, ktoré vám podajú, závisí od vášho veku a typu srdcového infarktu, aký máte.

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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Srdcový infarkt typu STEMI, ak máte menej ako 75 rokov:

- úvodnú dávku 3 000 IU (30 mg) lieku Thoranine vám podajú injekciou do žily.
- v rovnakom čase vám podajú Thoranine 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 taktiež aspirín (kyselina acetylsalicylová).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

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 Thoranine v prvých dvoch injekciách je 7500 IU (75 mg).
- lekár rozhodne, ako dlho budete dostávať Thoranine.

Pre pacientov s operáciou, ktorá sa nazýva perkutánna koronárna intervencia (PCI):

Podľa toho, kedy ste dostali naposledy Thoranine, môže lekár rozhodnúť o podaní ďalšej dávky lieku Thoranine pred PCI operáciou. 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.
- Thoranine 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 Thoranine sám sebe

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 Thoranine

- Skontrolujte si dátum expirácie lieku. Po tomto dátume ho už nepoužívajte.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, či nie je poškodená a či liek v nej je číry roztok. Ak nie je, použite inú injekčnú striekačku.
- Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu lieku.
- Uistite sa, že viete, aké množstvo lieku si idete podať.
- Skontrolujte si brucho, či posledná injekcia nespôsobila sčervenanie, zmenu farby kože, opuch, mokvanie, alebo či nie je ešte bolestivé; ak áno, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Rozhodnite sa, do ktorého miesta si podáte injekciu svojho lieku. 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 pupku alebo prípadnej jazvy (aspoň 5 cm ďalej od nich).
- Naplnená striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny, ako si podať injekciu Thorinane

- 1) Mydlom a vodou si umyte ruky a miesto podania injekcie. Osušte ich
- 2) Posad'te sa alebo si ľahnite do pohodlnej polohy, aby ste boli uvoľnený/á. Skontrolujte, že vidíte miesto, kam podáte injekciu. Ideálne je kreslo, sklápacie kreslo alebo posteľ vypodložená vankúšom.
- 3) Vyberte si miesto na pravej alebo ľavej strane brucha. To by malo byť najmenej 5 cm od pupku a smerom do boku.

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

- 4) Opatrne odstráňte z ihly ochranný kryt. Kryt zahod'te do odpadu. Striekačka je už naplnená a pripravená na použitie.

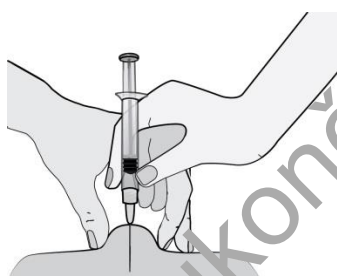


Pred podaním injekcie **nestláčajte** piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny. To môže viesť k zníženiu množstva lieku. Hneď ako odstránite kryt, dajte pozor, aby sa ihla ničoho nedotkla. Zabezpečte tak, aby ihla zostala čistá (sterilná).

- 5) 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**.

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



- 7) Prstom zatlačte na piest. Liek sa tak dostane do tukového tkaniva brucha. Uistite sa, že kožný záhyb držíte počas celého podávania injekcie.

- 8) Rovným ťahom ihlu vytiahnite.



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

- 9) Použitú injekčnú striekačku s ochranným obalom odhodzte do poskytnutej nádoby na ostré predmety. Kryt nádoby pevne zatvorte a uložte ju mimo dosah detí.

Po naplnení nádoby dajte na likvidáciu vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá chodí na návštevy k pacientom. Nevkladajte ju do domáceho odpadu.

Zmena antikoagulačnej liečby

- *Prechod z lieku Thoranine 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 Thoranine.
- *Prechod z liekov na riedenie krvi, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K (napr. warfarín,) na Thoranine*
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 Thoranine.
- *Prechod z lieku Thoranine na liečbu priamym perorálnym antikoagulantom*
Prestaňte si podávať Thoranine. Začnite užívať priamy perorálny antikoagulant 0-2 hodiny pred časom, ktorý ste mali určený pôvodne na podanie ďalšej injekcie, potom pokračujte ako obvykle.
- *Prechod z liečby priamym perorálnym antikoagulantom na Thoranine*
Prestaňte užívať priamy perorálny antikoagulant. Nezačínajte liečbu liekom Thoranine do 12 hodín po poslednej dávke priameho perorálneho antikoagulantu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť lieku Thoranine sa u detí a dospievajúcich nevyhodnocovala.

Ak použijete viac lieku Thoranine, ako máte

Ak si myslíte, že ste si podali príliš veľa alebo príliš málo lieku Thoranine, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre a to aj vtedy, ak nepocítujete žiadne prejavy ťažkostí. Ak si dieťa náhodou vpichne alebo prehltnie Thoranine, okamžite chodte s ním na pohotovosť do nemocnice.

Ak si zabudnete podať Thoranine

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 Thoranine

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 Thoranine 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 iné podobné lieky (lieky na zníženie krvnej zrážanlivosti), aj Thoranine 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 Thoranine a povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, ako spozorujete akékoľvek prejavy ťažkej alergickej reakcie (napríklad ťažkosti s dýchaním, opuch pier, úst, hrdla alebo očí).

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 hlbokkej žilovej trombózy
 - dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, mdloby alebo vykašľavanie krvi – toto sú príznaky pľúcnej embólie
- ak máte bolestivé vyrážky s tmavočervenými podkožnými škvrnami, ktoré sa nestratia, ak ich stlačíte.

Lekár môže nariadiť, aby vám urobili 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 Thoranine.
- kožná vyrážka (pupence, žihľavka).
- svrbíaca 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 z 10 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 kožné lézie s pľuzgiermi alebo bez nich.
- podráždená koža (lokálne podráždenie).
- spozorujete žlté sfarbenie kože alebo očí a máte tmavšiu moč. Môžu to byť pečeňové problémy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 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 eozinofilov 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 lekárnik. 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 Thoranine

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C. Neuchováajte v mrazničke.
Po rozriedení sa má roztok použiť do 8 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade roztoku.

Thoranine 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 Thorinane obsahuje

- Liečivo je enoxaparín sodný.
Každý ml obsahuje 100 mg enoxaparínu sodného.
Každá naplnená injekčná striekačka 1,0 ml obsahuje 10 000 IU (100 mg) enoxaparínu sodného.
- Ďalšia zložka je voda na injekcie.

Ako vyzerá Thorinane a obsah balenia

1,0 ml roztoku v striekačke s telom z číreho bezfarebného neutrálneho skla typu I s pevnou ihlou a krytom ihly uzavretým chlórbutylovou gumovou zátkou a s čiernym polypropylénovým piestom.

Dodávané v baleniach po 2 a 10 naplnených striekačkách.

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

Národná a Kapodistrijská univerzita v Aténach,
Katedra chémie, laboratórnych služieb „Chemická analýza - kontrola kvality“
Panepistimiopolis Zografou,
Atény, Attiki 15771
Grécko

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>.