

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

Crusia 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml
Crusia 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml
Crusia 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml
Crusia 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml
Crusia 10 000 IU (100 mg)/1 ml
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 10 000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 100 mg) v 1,0 ml vody na injekcie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

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

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).
Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Crusia je indikovaná dospelým na:

- Prevenciu venózne tromboembolickej choroby v chirurgii u pacientov so stredným a vysokým rizikom, najmä u pacientov podstupujúcich ortopedickú alebo všeobecnú operáciu vrátane onkologickej.
- Prevenciu venózne tromboembolickej choroby u liečených pacientov s akútnymi ochoreniami (ako je akútna srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, závažné infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženou mobilitou so zvýšeným rizikom vzniku venózne tromboembolickej choroby.
- Liečbu hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) okrem PE, ktorá môže vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu.
- Predĺženú liečbu hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevenciu ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením.
- Prevenciu tvorby trombov v mimotelovom obehú počas hemodialýzy.
- 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 liečbe enoxaparínom sodným minimálne 7 – 10 dní bez ohľadu na to, ako sa pacient zotavuje (napr. mobilita). V prevencii je potrebné pokračovať, až kým sa pacient nezotaví z výrazne zníženej mobility.
- U pacientov s vysokým rizikom vzniku 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 prevenciu skôr ako 12 hodín pred operáciou (napr. pacient s vysokým rizikom čakajúci na odloženie 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.

Prevencia venózne tromboembólie u liečených pacientov

Odporúčaná dávka enoxaparínu sodného je 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne (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 hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE)

Enoxaparín sodný sa môže podávať subkutánnou (s.c.) injekciou buď jedenkrát denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), alebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).

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

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

Pri predĺženej liečbe hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencii ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením, má lekár u pacienta starostlivo posúdiť individuálne riziká tromboembólie a krvácania.

Odporúčaná dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denne s.c. injekciami po dobu 5 až 10 dní, po ktorej nasleduje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. injekcia jedenkrát denne po dobu až do 6 mesiacov. Prínos nepretržitej antikoagulačnej terapie sa má opätovne posúdiť po 6 mesiacoch liečby.

Prevenia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy

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

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

Akútne 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, s nasycovacou perorálnou dávkou 150 – 300 mg (u pacientov bez predchádzajúcej liečby kyselinou acetylsalicylovou) a udržiavacou dávkou 75 – 325 mg/deň, ktorá sa podáva dlhodobo bez ohľadu na stratégiu liečby.
- Na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) je odporúčaná dávka enoxaparínu sodného 3 000 IU (30 mg) vo forme jednej bolusovej injekcie podanej intravenózne (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánne (s.c.) s následne podávanou dávkou 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne (s.c.) každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 IU (100 mg) na každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne). Súbežne sa má podávať vhodná antiagregačná liečba, ako je perorálne podávanie kyseliny acetylsalicylovej (75 mg až 325 mg jedenkrát denne), ak nie je kontraindikovaná. Odporúča sa, aby liečba enoxaparínom sodným trvala 8 dní alebo 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 pacienti”.
 - U pacientov liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) nie je potrebná žiadna dodatočná dávka, ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred menej ako 8 hodinami pred insufláciou balónu. Ak bol enoxaparín sodný naposledy podaný subkutánne pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu,

musí sa podať dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného ako intravenózna (i.v.) bolusová dávka.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u pediatrickej populácie neboli stanovené.

Starší pacienti

Pre všetky indikácie okrem STEMI u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, s výnimkou prípadov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti “Porucha funkcie obličiek” a časť 4.4).

Na liečbu akútneho STEMI u starších pacientov vo veku ≥ 75 rokov, sa počiatočná intravenózna bolusová dávka nesmie použiť. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 7 500 IU (75 mg) len pre každú z prvých dvoch dávok podaných subkutánne, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánne). 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 obehu počas hemodialýzy.

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

<u>Indikácia</u>	<u>Dávkovanie</u>
Prevenia venóznej tromboembolickej choroby	2 000 IU (20 mg) subkutánne jedenkrát denne
Liečba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti s.c. jedenkrát denne
Liečba nestabilnej angíny a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne jedenkrát denne
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku do 75 rokov)	1 x 3 000 IU (30 mg) vo forme bolusovej injekcie podanej intravenózne plus 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín
Liečba akútneho STEMI (pacienti vo veku nad 75 rokov)	Bez intravenózneho úvodného bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) telesnej hmotnosti subkutánne každých 24 hodín

Úprava odporúčaného dávkovania sa nevzťahuje na indikáciu týkajúcu sa hemodialýzy.

- **Stredne závažná a mierna porucha funkcie obličiek**

Aj keď pacientom so stredne závažnou (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

Crusia sa sa nemá podávať intramuskulárne.

Na prevenciu venózne tromboembolickej choroby po chirurgickom zákroku, na liečbu DVT a PE, predĺženú liečbu DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením, na liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI sa enoxaparín sodný má podávať subkutánnou injekciou.

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

Naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie.

- subkutánná injekčná technika:

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

Ak používate naplnenú injekčnú striekačku, pred podaním injekcie z nej neodstrekujte vzduchovú bublinu, aby sa zabránilo stratám lieku. Ak je potrebné upraviť množstvo lieku, ktoré sa má podať, podľa telesnej hmotnosti pacienta, použite pred podaním injekcie 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 striedavo do ľavej a pravej anterolaterálnej alebo posterolaterálnej časti brušnej steny.

Celá dĺžka ihly sa jemne 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.

- intravenózna (bolusová) injekcia (len pre indikáciu akútny STEMI):

Pri akútnom STEMI sa liečba začína jednou intravenóznou bolusovou injekciou, za ktorou ihneď nasleduje subkutánná injekcia.

Enoxaparín sodný sa má podať do intravenózne 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 bolusovej aplikácii enoxaparínu sodného premyť dostatočným množstvom fyziologického roztoku alebo roztoku dextrózy na vyčistenie prístupu pre liek. Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podať spolu s normálnym roztokom chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9 %) alebo s 5 %-ným vodným roztokom dextrózy.

- Úvodný bolus 3 000 IU (30 mg)

Pre úvodný bolus 3 000 IU (30 mg) pomocou kalibrovannej naplnenej injekčnej striekačky odstreknite nadbytočný objem tak, aby injekčná striekačka obsahovala len 3 000 IU (30 mg, 0,3 ml) enoxaparínu sodného. Dávka 3 000 IU (30 mg) sa potom podáva priamo do intravenózne linky.

- Dodatočný bolus pri PCI v prípade, že sa posledné subkutánne podanie uskutočnilo pred viac ako 8 hodinami pred insufláciou balónu.

Pre pacientov liečených PCI sa má podať dodatočný intravenózný 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) roztoku s použitím naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného sa odporúča použiť infúzny vak

s objemom 50 ml (napr. použiť buď fyziologický roztok (0,9 %) alebo 5 %-ný vodný roztok dextrózy) nasledovným spôsobom:

Injekčnou striekačkou odoberte z infúzneho vaku 30 ml roztoku a tento odobraný roztok odstráňte. Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 6 000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného vstreknite do vaku k zostávajúcim 20 ml roztoku. Obsah vaku jemne premiešajte. Naberte požadovaný objem 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, ktorý sa má podať injekciou cez líniu i.v. po zriedení, sa ukončí pri koncentrácii 300 IU (3 mg) / ml.

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

• Injekcia do arteriálnej linky:

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

Prechod medzi enoxaparínom sodným a antikoagulanciami

- *Prechod medzi enoxaparínom sodným a antagonistami vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzívniť klinické monitorovanie a laboratórne testy [protrombínový čas vyjadrený ako International 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 neuroaxiálnych 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 neuroaxiálnou anestéziou.

- Pri dávkach používaných na liečbu

Medzi poslednou injekciou enoxaparínu sodného pri liečebných 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 neuroaxiálneho hematómu.

Rovnako treba zvážiť posunutie času podania enoxaparínu sodného o najmenej 4 hodiny po spinálnej/epidurálnej punkcii alebo po odstránení katétra. Tento časový posun musí vychádzať z vyhodnotenia pomeru prínos - riziko berúc do úvahy aj riziko trombózy aj riziko krvácania v kontexte liečby a rizikových faktorov konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Enoxaparín sodný je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných nízkomolekulových heparínov (LMWH) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s imunitne sprostredkovanou heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) v anamnéze za posledných 100 dní alebo s prítomnosťou cirkulujúcich protilátok (pozri aj časť 4.4);
- s aktívnym klinicky signifikantným krvácaním a stavmi s vysokým rizikom krvácania, vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním, gastrointestinálneho vredu, prítomnosti malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávnej operácie mozgu, chrbtice alebo oka, známych alebo suspektných varixov ezofágu, artériovenózných malformácií, vaskulárnych aneuryziem alebo veľkých intraspínálnych alebo intracerebrálnych vaskulárnych abnormalít;
- pri spinálnej alebo epidurálnej anestézii alebo lokálno-regionálnej anestézii, ak sa enoxaparín sodný použil na liečbu v predchádzajúcich 24 hodinách (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- *Sledovateľnosť*

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

- *Všeobecné*

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

- *HIT (> 100 dní) v anamnéze*

Používanie enoxaparínu sodného u pacientov s imunitne sprostredkovanou HIT v anamnéze za posledných 100 dní alebo pri prítomnosti cirkulujúcich protilátok je kontraindikované (pozri časť 4.3). Cirkulujúce protilátky môžu pretrvávajúť niekoľko rokov.

U pacientov s (> 100 dní) heparínom indukovanou trombocytopéniou bez prítomnosti cirkulujúcich protilátok v anamnéze sa má enoxaparín sodný používať s mimoriadnou opatrnosťou. V takomto prípade možno urobiť rozhodnutie o použití enoxaparínu sodného len po starostlivom vyhodnotení pomeru prínos-riziko a po zvážení možnosti neheparínovej alternatívnej liečby (napr. danaparoid sodný alebo lepirudín).

- *Monitorovanie počtu krvných doštičiek*

U pacientov s nádorovým ochorením s počtom krvných doštičiek pod 80 g/l možno antikoagulačnú liečbu zvážiť iba v individuálnych prípadoch, pričom sa odporúča pacientov dôkladne monitorovať. Pri nízkomolekulových heparínoch (LMWH) existuje aj riziko vzniku heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT) sprostredkovanej protilátkami. Ak sa vyskytne trombocytopénia, zvyčajne sa objaví medzi 5. až 21. dňom od začiatku liečby enoxaparínom sodným.

Riziko HIT je vyššie u pacientov po operácii a najmä po operácii srdca a u onkologických pacientov. Preto sa odporúča stanoviť počet krvných doštičiek na začiatku liečby enoxaparínom sodným a potom stanoviť pravidelne počas liečby.

Ak existujú klinické príznaky pripomínajúce HIT (nová epizóda arteriálneho a/alebo venózneho tromboembolizmu, bolestivé kožné lézie v mieste podania injekcie, alergické alebo anafylaktoidné reakcie na liečbu), je potrebné stanoviť 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 významný pokles počtu krvných doštičiek (30 až 50 % z východiskovej hodnoty), liečba enoxaparínom sodným sa musí okamžite ukončiť a pacient musí prejsť na inú alternatívnu neheparínovú antikoagulačnú liečbu.

- *Krvácanie*

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek mieste krvácanie. Ak sa vyskytne, je nutné vyšetriť pôvod krvácania a začať vhodnú liečbu.

Rovnako ako pri inej antikoagulačnej liečbe, enoxaparín sodný sa má použiť s opatrnosťou v stavoch so zvýšeným potenciálom pre krvácanie, ako je napríklad:

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

- *Laboratorne vyšetrenia*

Enoxaparín sodný podávaný v dávkach za účelom prevencie venózne tromboembólie významne neovplyvňuje dobu krvácania a celkové koagulačné testy, nemá ani 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 sodného a spinálnej/epidurálnej anestézie alebo spinálnej punkcii boli hlásené prípady neuroaxiálnych hematómov, ktoré mali za následok dlhodobú alebo trvalú paralýzu. Pri dávkovacom režime 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne a nižšom sú tieto prípady zriedkavé. Riziko je vyššie pri vyšších dávkovacích režimoch enoxaparínu sodného, pri použití pooperačných epidurálnych katétrov, pri súbežnom užívaní ďalších liekov ovplyvňujúcich hemostázu ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), pri traumatickej alebo opakovanej epidurálnej alebo spinálnej punkcii alebo u pacientov s operáciou chrbtice v anamnéze alebo deformáciou chrbtice v anamnéze.

Pri súbežnom použití enoxaparínu sodného a epidurálnej alebo spinálnej anestézie/analgézie alebo spinálnej punkcii je potrebné na zníženie potenciálneho 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 sodného 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 sodného 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 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 zväženia 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, NSTEMI a akútneho STEMI, dôsledne dodržiavajte intervaly odporúčané medzi injekčnými 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 intravenózne/subkutánnej injekcii enoxaparínu sodného. Ak má liečba enoxaparínom sodným pokračovať, ďalšia plánovaná dávka enoxaparínu sa má podať najskôr 6 až 8 hodín po odstránení puzdra. Má sa sledovať, či sa v mieste výkonu nevyskytnú prejavy 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 sodný 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 štúdií s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín sodný 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 enoxaparín sodný za účelom tromboprofylaxie, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

- *Starší pacienti*

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu. Starší pacienti (hlavne vo veku 80 rokov a viac) môžu byť pri podávaní terapeutických dávok enoxaparínu vystavení vyššiemu riziku komplikácií s krvácaním. Odporúča sa preto starostlivé klinické sledovanie a u pacientov vo veku viac 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 stanovením anti-Xa aktivity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Enoxaparín sodný sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) pre nedostatok údajov v tejto populácii okrem prevencie tvorby trombov v mimotelovom obehu počas hemodialýzy.

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 závažnou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

- *Porucha funkcie pečene*

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

- *Nízka hmotnosť*

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

- *Obézni pacienti*

Obézni pacienti majú vyššie riziko tromboembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m²) neboli úplne stanovené 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, už existujúcou 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.

- *Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. 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 sodným sa odporúča prerušiť liečbu niektorých liekov ovplyvňujúcich hemostázu, pokiaľ nie sú striktné indikované. Ak je kombinované používanie indikované, je potrebné pri používaní enoxaparínu sodného starostlivo príslušné klinické a laboratórne monitorovanie. K takýmto liekom patria:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v dávkach zodpovedných za protizápalový účinok a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane ketorolaku
- iné trombolýtiká (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 sodným s opatnosťou:

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

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne dôkazy o prechode enoxaparínu placentárnou bariérou v druhom a treťom trimestri gravidity. O prvom trimestri nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky fetálnej toxicity alebo teratogenity (pozri časť 5.3).

Na údajoch o zvieratách sa preukázalo, že prechod enoxaparínu cez placentu je minimálny.

Enoxaparín sodný možno používať počas gravidity len, ak lekár potvrdí jednoznačnú potrebu jeho použitia.

Ženy, ktoré dostávajú enoxaparín sodný počas gravidity, treba starostlivo monitorovať, pokiaľ ide o prejavy krvácania alebo výraznej antikoagulácie a upozorniť ich na riziko krvácania. Podľa celkových údajov u gravidných 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 gravidných žien s umelou srdcovou chlopňou (pozri časť 4.4).

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enoxaparín sodný nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sodný sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín sodný v klinickom skúšaní. Z toho 1 776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokéj žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1 169 pacientov s akútnym liečeným 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, 1 578 pacientov na liečbu nestabilnej angíny a bez kmitu Q (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 hlbokéj žilovej trombózy po operácii alebo u pacientov s akútnym liečeným 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 enoxaparín sodný v dávke buď 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín alebo v dávke 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánne jedenkrát denne. V klinických štúdiách na liečbu nestabilnej angíny a bez kmitu Q (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 bolusová injekcia a potom nasledovala dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín.

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

Bezpečnostný profil enoxaparínu pri predĺženej liečbe DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením je podobný bezpečnostnému profilu pri liečbe DVT a PE.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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 ($\geq 1/1 000$ 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*, trombocytopenia, trombocytóza
- zriedkavé: eozinofília*
- zriedkavé: prípady imunoalergickej trombocytopenie 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 neuroaxiálny hematóm). Tieto reakcie majú za následok rôzne stupne neurologického poškodenia vrátane dlhodobej alebo permanentnej paralýzy (pozri časť 4.4).

Poruchy pečene a žľových ciest

- veľmi časté: zvýšenie hladiny 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*, nekróza kože* 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.
- frekvencia neznáma: akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- zriedkavé: osteoporóza* po dlhodobej liečbe (viac ako 3 mesiace).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- časté: hematóm v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (ako je opuch, krvácanie, hypersenzitivita, zápal, zhrubnutie, bolesť alebo reakcia)
- menej časté: lokálne podráždenie, nekróza kože v mieste vpichu injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie

Patrílo sem rozsiahle krvácanie, zaznamenalo sa nanajvyš u 4,2 % pacientov (chirurgickí pacienti). Niektoré z týchto prípadov boli fatálne. U chirurgických pacientov sa za rozsiahle 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 liekov. Retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie sa vždy považovalo za rozsiahle. Podobne ako pri podávaní iných antikoagulancií, sa môže v prítomnosti pridružených rizikových faktorov ako sú organické poškodenia s tendenciou ku krvácaniu, invazívne zákroky alebo súbežné používanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu, vyskytnúť krvácanie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Trieda orgánového systému	Prevenia u chirurgických pacientov	Prevenia u liečených pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a bez kmitu Q (non-Q) infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a	veľmi časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie	časté^b: krvácanie	časté: krvácanie^a zriedkavé: retroperitoneálne krvácanie	časté: krvácanie^a menej časté: intrakraniálne krvácanie, retroperitoneálne krvácanie

^a: napríklad: hematóm, ekchymóza na inom mieste ako v mieste vpichu injekcie, hematóm v rane, hematuria, epistaxa a gastrointestinálne krvácanie.

^b: frekvencia výskytu je založená na retrospektívnej registrovanej štúdii zahŕňajúcej 3526 pacientov (pozri časť 5.1)

Trombocytopénia a trombocytóza

Trieda orgánového systému	Prevenia u chirurgických pacientov	Prevenia u liečených pacientov	Liečba pacientov s DVT s PE alebo bez nej	Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením	Liečba pacientov s nestabilnou angínou a bez kmitu Q (non-Q) infarktom myokardu	Liečba pacientov s akútnym STEMI
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté: trombocytóza^β časté: trombocytopénia	menej časté: trombocytopénia	veľmi časté: trombocytóza^β časté: trombocytopénia	neznáme: trombocytopénia	menej časté: trombocytopénia	časté: trombocytóza^β trombocytopénia veľmi zriedkavé: imuno-alergická trombocytopénia

^β: zvýšenie počtu krvných doštičiek $> 400 \times 10^9/l$

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu sodného u detí neboli stanovené (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 intravenóznom, mimotelovom alebo subkutánnom 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 sodný podaný v priebehu posledných 8 hodín. Ak bol enoxaparín sodný 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 sodného nemusí byť podanie protamínu potrebné. Avšak anti-Xa aktivita enoxaparínu sodného sa nikdy, ani pri vysokých dávkach protamínu, nebude neutralizovať úplne (najviac asi 60 %) (pozri súhrn charakteristických vlastností solí protamínu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotikum, heparíny, ATC kód: B01AB05

Crusia je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk

Farmakodynamické účinky

Enoxaparín je nízkomolekulový heparín so strednou molekulovou hmotnosťou približne 4 500 daltonov, ktorý sa od štandardného heparínu líši mierou antitrombotickej a antikoagulačnej aktivity. 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 jedincov a u pacientov, ako aj v 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 taktiež znížené uvoľňovanie von Willebrandovho faktora (vWF) z cievneho endotelu do krvného obehu. O týchto faktoroch je známe, že prispievajú k celkovému antitrombotickému účinku enoxaparínu sodného.

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 prevencia VTE po ortopedickej operácii

V dvojito zaslepenej štúdií predĺženej prevencie u pacientov podstupujúcich operáciu náhrady bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickej choroby a predtým počas hospitalizácie dostávali 4 000 IU (40 mg) enoxaparínu sodného subkutánne, bolo po prepustení randomizovaných buď do skupiny dostávajúcej enoxaparín sodný v dávke 4 000 IU (40 mg) (n = 90) jedenkrát denne subkutánne alebo do skupiny dostávajúcej placebo (n = 89) na 3 týždne. Výskyt DVT počas predĺženej prevencie bol štatisticky významne nižší v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s placebom, nebola hlásená žiadna PE. Nevyskytlo sa žiadne rozsiahle krvácanie.

Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	placebo jedenkrát denne subkutánne n (%)
Všetci pacienti liečení predĺženou prevenciou	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 náhrady bedrového kĺbu a predtým počas hospitalizácie dostávali enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) subkutánne, bolo randomizovaných po prepustení buď do skupiny dostávajúcej enoxaparín sodný 4 000 IU (40 mg) (n = 131) jedenkrát denne subkutánne alebo do skupiny dostávajúcej placebo (n = 131) počas 3 týždňov. Podobne ako v prvej štúdií bol výskyt VTE počas predĺženej prevencie 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 rozsiahle krvácanie, nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinami s enoxaparínom sodným a placebom.

- Predĺžená prevencia DVT po onkologickej operácii

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

Prevencia venózne tromboembolickej choroby u liečených pacientov s akútnymi ochoreniami, kde sa očakáva obmedzenie mobility

V dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií s paralelnými skupinami sa porovnával enoxaparín sodný 2 000 IU (20 mg) alebo 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne s placebom v prevencii DVT u liečených pacientov s ťažkým obmedzením mobility počas akútneho ochorenia (definované ako prejdená vzdialenosť < 10 metrov za ≤ 3 dni). Táto štúdia zahŕňala pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III alebo IV); akútnym respiračným zlyhaním alebo komplikovanou chronickou respiračnou insuficienciou a akútnou infekciou alebo akútnou reumou; ak boli spojené aspoň s jedným VTE rizikovým faktorom (vek ≥ 75 rokov, rakovina, predchádzajúca VTE, obezita, varikózne žily, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).

Celkovo bolo v štúdií zaradených 1 102 pacientov a 1 073 pacientov bolo liečených. Liečba pokračovala počas 6 až 14 dní (priemerné trvanie liečby 7 dní). Pri podávaní dávky 4 000 IU (40 mg) jedenkrát denne subkutánne enoxaparín sodný štatisticky významne znížil výskyt VTE v porovnaní s placebom. Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

	enoxaparín sodný 2 000 IU	enoxaparín sodný 4 000 IU	placebo n (%)
--	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------

	(20 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	(40 mg) jedenkrát denne subkutánne n (%)	
všetci liečení pacienti liečení 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)	15 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózne tromboembolické 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 placebo.

Výskyt krvácania celkovo bol 8,6 % a výskyt rozsiahleho krvácania 1,1 % v skupine s placebo, 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 hlbokoj žilovej trombózy s pľúcnou embóliou alebo bez nej

V multicentrickej štúdií s paralelnými skupinami bolo 900 pacientov s akútnou DVT dolnej končatiny s pľúcnou embóliou alebo bez nej randomizovaných na hospitalizačnú liečbu buď (i) enoxaparínom sodným 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne subkutánne, (ii) enoxaparínom sodným 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín subkutánne alebo (iii) intravenóznym bolusom heparínu (5 000 IU), po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia (podávaná s cieľom dosiahnuť aPTT za 55 až 85 sekúnd). Celkovo bolo v štúdií randomizovaných 900 pacientov a všetci pacienti boli liečení. Všetci pacienti dostávali aj liečbu sodnou soľou warfarínu (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 dovedy, kým sa nedosiahol cieľový INR sodnej soli warfarínu. Obidva režimy s enoxaparínom sodným boli rovnocenné ako štandardná heparínová liečba, pokiaľ ide o zníženie rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu (DVT a/alebo PE). Údaje týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

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

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

Predĺžená liečba hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embolizácie (PE) a prevencia ich opakovaného výskytu u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením

Hlásené frekvencie opakovaného výskytu VTE u pacientov liečených enoxaparínom podávaným jedenkrát alebo dvakrát denne počas 3 až 6 mesiacov sa v klinických skúšaníach s limitovaným počtom pacientov javili porovnateľné s warfarínom.

Účinnosť v reálnej praxi (real-life) sa vyhodnocovala v kohorte 4451 pacientov so symptomatickou VTE a aktívnym nádorovým ochorením z nadnárodného registra RIETE pacientov s VTE a inými trombotickými stavmi. 3526 pacientov dostávalo s.c. enoxaparín až do 6 mesiacov a 925 pacientov dostávalo tinzaparín alebo dalteparín s.c. Z 3526 pacientov dostávajúcich liečbu enoxaparínom, bolo 891 pacientov liečených s počiatočnou terapiou 1,5 mg/kg jedenkrát denne a predĺženou liečbou až do 6 mesiacov (jedenkrát denne samotný enoxaparín), 1854 pacientov dostávalo počiatočný režim 1,0 mg/kg dvakrát denne a predĺženú liečbu až do 6 mesiacov (dvakrát denne samostatne) a 687 pacientov dostávalo počiatočnú liečbu 1,0 mg/kg dvakrát denne, po ktorej nasledovala predĺžená liečba s 1,5 mg/kg jedenkrát denne (dvakrát denne- jedenkrát denne) až do 6 mesiacov. Priemerná dĺžka trvania liečby do zmeny režimu a jej medián boli 17 dní a 8 dní v uvedenom poradí. Medzi dvomi skupinami liečby nebol významný rozdiel vo frekvencii rekurencie VTE (pozri tabuľku), enoxaparín dosiahol predšpecifikované kritérium pre non-inferioritu 1,5 (HR upravený podľa relevantných kovariátov 0,817, 95 % CI: 0,499-1,336). S ohľadom na relatívne riziká závažného (fatálneho alebo nefatálneho) krvácania a smrti zo všetkých príčin nebol medzi dvomi skupinami liečby významný štatistický rozdiel (pozri tabuľku).

Tabuľka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo štúdie RIETECAT

Výsledky	Enoxaparín n=3526	Iné LMWH n=925	Upravené pomery rizík enoxaparín / iné LMWH [95% interval spoľahlivosti]
Opakovaný výskyt VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Závažné krvácanie	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Nezávažné krvácanie	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkové úmrtia	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Prehľad výsledkov pre režimy liečby použité v štúdiu RIETECAT u tých, ktorí dokončili 6-mesačnú liečbu.

Tabuľka. 6-mesačné výsledky u pacientov, ktorí dokončili 6-mesačnú liečbu podľa rôznych režimov

Výsledky N (%) (95% CI)	Enoxaparín všetky režimy N=1432	Enoxaparín všetky režimy					EU-schválené LMWH N=428
		Enoxaparín jedenkrát denne N=444	Enoxaparín dvakrát denne N=529	Enoxaparín dvakrát denne na jedenkrát denne N=406	Enoxaparín jedenkrát denne na dvakrát denne N=14	Enoxaparín viac ako jeden prechod N=39	
Opakovaný výskyt VTE	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Závažné krvácanie (fatálne a nefatálne)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinicky významné nezávažné krvácania	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrť zo všetkých príčin	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-

							41,3%)
Fatálna PE alebo fatálna smrť spojená s krvácaním	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

*Všetky údaje s 95% CI

Liečba nestabilnej angíny a infarktu myokardu bez elevácie ST

V rozsiahlej multicentrickej štúdií 3 171 pacientov zaradených v akútnej fáze nestabilnej angíny pectoris alebo bez kmitu Q (non-Q) infarktu myokardu bolo randomizovaných do dvoch skupín tak, že pacienti v jednej skupine dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jedenkrát denne) buď subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodín alebo intravenózne 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 o 19,8 až 16,6 % (redukcia relatívneho rizika o 16,2 %) v 14. deň. Táto redukcia pri kombinovanom výskyte pretrvávala po 30 dňoch (od 23,3 do 19,8 %; redukcia relatívneho rizika o 15 %).

Pokiaľ ide o rozsiahle krvácanie, neboli zistené žiadne rozdiely, aj keď krvácanie v mieste podania subkutánnej 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 a boli randomizovaní do dvoch skupín; v jednej skupine dostali intravenózne enoxaparín sodný vo forme jednej bolusovej injekcie v dávke 3 000 IU (30 mg plus subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následne každých 12 hodín subkutánnu injekciu enoxaparínu sodného v dávke 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a v druhej skupine dostávali intravenózne nefrakcionovaný heparín upravený podľa aPTT po dobu 48 hodín. Všetci pacienti boli taktiež liečení kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálne 30 dní. Stratégia dávkovania enoxaparínu sodného bola prispôbená pre pacientov so závažne zhoršenou funkciou obličiek a pre starších pacientov vo veku 75 rokov a viac. Subkutánne injekcie enoxaparínu sodného sa podávali dovtedy, kým pacient nebol prepustený z nemocnice alebo po dobu maximálne 8 dní (podľa toho, čo nastalo skôr).

4 716 pacientov sa podrobilo perkutánnej koronárnej intervencii, pričom dostávali antitrombotickú podpornú liečbu zaslepenými liekmi štúdie. Preto pre pacientov liečených enoxaparínom sodným musela byť vykonaná PCI s enoxaparínom sodným (bez zámeny), 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; intravenózný bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparínu sodného sa pridal, 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 koncového ukazovateľa – zloženého zo smrti z akékoľvek príčiny alebo opätovného infarktu myokardu v prvých 30 dňoch po randomizácii [9,9 percenta v skupine s enoxaparínom sodným v porovnaní s 12,0 percentami v skupine s nefrakcionovaným heparínom] pri redukcii relatívneho rizika o 17 % ($p < 0,001$).

Benefity liečby enoxaparínom sodným, zjavné vo viacerých ukazovateľoch účinnosti, sa objavili už za 48 hodín, kedy redukcia relatívneho rizika opätovného infarktu myokardu bola o 35 % v porovnaní s liečbou nefrakcionovaným heparínom ($p < 0,001$).

Benefit enoxaparínu sodného v primárnom koncovom 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 študovaným liekom.

Zistil sa štatisticky významný benefit liečby enoxaparínom sodným 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, opätovný infarkt alebo intrakraniálne krvácanie na 30.deň (merané ako čistý klinický benefit) bol štatisticky významne nižší ($p < 0,0001$) v skupine s enoxaparínom sodným (10,1 %) v porovnaní so skupinou s heparínom (12,2 %), čo predstavuje 17 % redukciu relatívneho rizika v prínos liečby enoxaparínom sodným.

Výskyt rozsiahleho 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 sodného na primárny koncový ukazovateľ pozorovaný počas prvých 30 dní sa zachoval počas 12 mesiacov sledovania.

Porucha funkcie pečene

Podľa literárnych údajov sa používanie enoxaparínu sodného v dávke 4 000 IU (40 mg) u pacientov s cirhózou (Childova-Pughova 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 funkcie pečene je potrebná opatrnosť, pretože títo pacienti majú vyšší potenciál krvácania (pozri časť 4.4) a u pacientov s cirhózou (Childova-Pughova trieda A,B, C) sa žiadne štúdie týkajúce sa formálneho stanovenia dávky neuskutočnili.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametre enoxaparínu sodného sa sledovali najmä vo vzťahu k časovému priebehu plazmatickej anti-Xa aktivity a tiež anti-IIa aktivity v odporúčaných dávkach a to po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní a po jednorazovom intravenóznom podaní.

Kvantitatívne hodnotenie anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických aktivít sa robilo validovanými amidolytickými metódami.

Absorpcia

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

Môžu sa použiť rôzne dávky, formy a dávkovacie režimy.

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

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

Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 4 000 IU (40 mg) raz denne a dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) raz denne zdravým dobrovoľníkom, sa dosiahne rovnovážny stav na 2.deň a priemerná miera expozície je asi o 15 % vyššia ako po jednorazovom podaní. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 100 IU/kg dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahne od 3. po 4.deň s priemernou expozíciou asi o 65 % vyššou ako po jednorazovom podaní, priemernou maximálnou hladinou faktora anti-Xa 1,2 IU/ml a minimálnou hladinou faktora anti-Xa 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 sodného po podaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky je lineárna. Premennivosť v rámci organizmu alebo medzi viacerými pacientami je nízka. Po opakovanom subkutánnom podávaní sa akumulácia nezistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita enoxaparínu je po subkutánnom podaní približne 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita. Priemerná maximálna anti-IIa aktivita sa pozoruje približne 3 – 4 hodiny po subkutánnom podaní 100 IU/kg dvakrát denne a dosahuje 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 desulfonáciou a/alebo depolymerizáciou na látky s nižšou molekulovou hmotnosťou s omnoho nižšou biologickou účinnosťou.

Eliminácia

Enoxaparín sodný je liek s nízkym klírensom s priemerným klírensom plazmatickej anti-Xa aktivity 0,74 l/hod po podaní dávky 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 6-hodinovou intravenóznou infúziou.

Eliminácia sa javí byť jednofázová a eliminačný polčas je približne 5 hodín po jednorazovom subkutánnom podaní až približne 7 hodín po opakovanom podaní.

Renálny klírens aktívnych fragmentov predstavuje približne 10 % podanej dávky a celková renálna exkrécia aktívnych a neaktívnych fragmentov je 40 % dávky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe výsledkov farmakokinetickej analýzy populácie 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 so vzostupom závažnosti poškodenia pečene (hodnotené podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). 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 rovnovážnom stave pozorovaný lineárny vzťah, čo naznačuje zníženie klírensu enoxaparínu sodného u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Po opakovanej subkutánnej dávke 4 000 IU (40 mg) raz denne je expozícia anti-Xa aktivity, vyjadrená pomocou AUC v rovnovážnom stave, pri miernej (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) a pri stredne závažnej (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) poruche funkcie obličiek okrajovo zvýšená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je AUC v rovnovážnom stave, po opakovaných subkutánných dávkach 4 000 IU raz denne, významne zvýšená a to priemerne o 65 % (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hemodialýza

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

Telesná hmotnosť

Po opakovaných subkutánných dávkach 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne je priemerná AUC anti-Xa aktivity v rovnovážnom stave u obéznych zdravých dobrovoľníkov (BMI index 30 – 48 kg/m³) v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou okrajovo zvýšená, zatiaľ čo maximálna plazmatická hladina anti-Xa aktivity zvýšená nie je. U obéznych pacientov je po subkutánnom podaní nižší hmotnosťou ovplyvnený klírens.

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pri súbežnom podaní enoxaparínu sodného a trombololytika sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával subkutánne enoxaparín potkanom a psom v dávke 15 mg/kg/deň a v 26-týždňových štúdiách toxicity, kde sa podával enoxaparín subkutánne a intravenózne potkanom a opiciam v dávke 10 mg/kg/deň sa iné nežiaduce účinky enoxaparínu okrem antikoagulačného účinku nedokázali.

Nasledovné testy nepreukázali mutagénne účinky enoxaparínu sodného: Amesov test *in-vitro*, test pokročilej mutácie na bunkách lymfómu u myši *in-vitro*, klastogénne účinky sa nepreukázali testom chromozomálnych aberácií v ľudských lymfocytoch *in-vitro* a *in-vivo* testom chromozomálnych aberácií na kostnej dreni potkanov.

Štúdie vykonané u gravidných samíc potkanov a králikov s dávkami enoxaparínu sodného podávaného subkutánne do 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadne teratogénne účinky ani fetotoxicitu.

Pri subkutánnom podaní dávky do 20 mg/kg/deň bolo zistené, že enoxaparín sodný nemal vplyv na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti potkaních samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Subkutánná injekcia

Nemiešať s inými liekmi.

Intravenózna injekcia (bolus) (len pre indikáciu akútneho STEMI):

Enoxaparín sodný sa môže bezpečne podávať s normálnym fyziologickým roztokom (0,9 %) alebo 5 %-ným vodným roztokom dexrózy (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, sklo typu I, s chlórbutylovou gumovou zátkou s vhodnou injekčnou ihlou a s alebo bez automatického bezpečnostného systému.

Naplnené injekčné striekačky sú uložené v plastových zásobníkoch a papierových škatuľkách.

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

0,2 ml injekčný roztok naplnený v 0,5 ml injekčnej striekačke bez stupnice.

Veľkosť balenia: 2, 6, 10, 20 a 50 injekčných striekačiek

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

0,4 ml injekčný roztok naplnený v 0,5 ml injekčnej striekačke bez stupnice.

Veľkosť balenia: 2, 6, 10, 20, 30 a 50 injekčných striekačiek

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

0,6 ml injekčný roztok naplnený v 1 ml injekčnej striekačke so stupnicou.

Veľkosť balenia: 2, 6, 10, 12, 24, 30 a 50 injekčných striekačiek

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

0,8 ml injekčný roztok naplnený v 1 ml injekčnej striekačke so stupnicou.

Veľkosť balenia: 2, 6, 10, 12, 24, 30 a 50 injekčných striekačiek

Crusia 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 ml injekčný roztok naplnený v 1 ml injekčnej striekačke so stupnicou.

Veľkosť balenia: 2, 6, 10, 12, 24, 30 a 50 injekčných striekačiek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená injekčná striekačka je pripravená na okamžité použitie (pozri časť 4.2).

Čo sa týka injekčných striekačiek s bezpečnostným systémom, tak ihla musí byť nasmerovaná mimo používateľa a kohokoľvek, kto je prítomný v jeho blízkosti. Bezpečnostný systém sa aktivuje pevným stlačením na piest. Ochranný kryt automaticky pokryje ihlu a cvaknutie potvrdí aktiváciu bezpečnostného systému.

Crusia naplnené injekčné striekačky sú určené len na podanie jednej dávky – všetok nepoužitý liek zlikvidujte.

Skontrolujte dátum expirácie na obale alebo na injekčnej striekačke. Liek sa nemá používať po dátume expirácie. Skontrolujte, či injekčná striekačka nebola poškodená, či je roztok číry a neobsahuje častice. V prípade, že je injekčná striekačka poškodená alebo roztok nie je číry, použite inú injekčnú striekačku.

Injekčná striekačka musí byť okamžite zlikvidovaná vyhodnením do najbližšieho koša na ostré predmety (s ihlou). Veko kontajnera musí byť tesne uzatvorené a kontajner musí byť umiestnený mimo dosahu detí.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037 – Madrid
Španielsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Crusia 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml: 16/0158/17-S

Crusia 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml: 16/0159/17-S

Crusia 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml: 16/0160/17-S

Crusia 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml: 16/0161/17-S

Crusia 10 000 IU (100 mg)/1 ml: 16/0162/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2022/04348-ZME

Dátum prvej registrácie: 8.júna 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9.mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk

mm