

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CLEXANE FORTE 12000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
CLEXANE FORTE 15000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

12 000 IU (120 mg) /0,8 ml

Každá injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 12000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 120 mg) v 0,8 ml vody na injekciu.

15 000 IU (150 mg) /1,0 ml

Každá injekčná striekačka obsahuje enoxaparín sodný 15000 IU anti-Xa aktivity (čo zodpovedá 150 mg) v 1,0 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 slabo nažltlý roztok, hodnota pH 5,5-7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CLEXANE FORTE 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.
- Predĺžená liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia jej rekurencie u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením.
- 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 perkutánou koronárnou intervenciou (PCI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia venóznei 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 venóznei tromboembólie (VTE) podrobujúcich sa brušnej alebo panvovej operácii kvôli nádorovému ochoreniu sa odporúča predĺžiť tromboprofylaxiu až do 4 týždňov.

Profylaxia venóznei 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 hlbokéj 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).

Pri predĺženej liečbe hlbokéj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencie jej rekurencie 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. Prínosy nepretržitej antikoagulačnej terapie majú byť opätovne posúdené po 6 mesiacoch liečby.

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 dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pri jednoduchom cievnom prístupe.

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

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

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, so začiatkovou 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 počiatková 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 obehú počas hemodialýzy.

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

| <u>Indikácia</u> | <u>Dávkovanie</u> |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |
| Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením | 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

CLEXANE FORTE sa nemá podávať intramuskulárne.

Na profylaxiu 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 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.

- **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 neodstrekujte 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 odstráňte pred podaním injekcie. 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.

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) sa odporúča použiť naplnenú injekčnú striekačku 6000 IU (60 mg) enoxaparínu sodného a 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 [kg] | požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) IU | objem, ktorý má byť podaný po nariadení na konečnú koncentráciu 300 IU (3 mg) / ml | |
|------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| | | [mg] | [ml] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 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 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 zväžiť 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 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 intraspínálnymi alebo intracerebrálnymi vaskulárnymi abnormalitami;
- 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

• *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*

U pacientov s nádorovým ochorením s počtom krvných doštičiek pod 80 g/l možno antikoagulačnú liečbu zvažovať iba jednotlivo prípad za prípadom a odporúča sa starostlivé monitorovanie.

Aj pri nízkomolekulových heparínoch existuje 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 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,
- 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 punkcii boli hlásené prípady neuraxiálnych hematómov, 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 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 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 tromboprolaxie nebolo dostatočne preskúmané. U pacientov s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým bol podávaný enoxaparín za účelom tromboprolaxie, 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 tromboprolaxie nebolo dostatočne preskúmané. V klinickej štúdii s gravidnými ženami s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, kde sa podával enoxaparín v dávke 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne za účelom zníženia rizika tromboembólie, došlo u 2 z 8 žien k tvorbe krvných zrazenín, ktoré zablokovali chlopňu a spôsobili smrť matky a plodu. Po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien s umelou mechanickou srdcovou chlopňou, ktorým sa podával profylakticky enoxaparín, zaznamenali ojedinelé prípady chlopňovej trombózy. Gravidné ženy s umelou mechanickou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie.

- *Starší ľudia*

Pri podávaní profylaktických dávok enoxaparínu starším pacientom sa nepozorovala zvýšená tendencia ku krvácaniu.

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

- *Porucha funkcie obličiek*

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, čím sa zvyšuje riziko krvácania. U týchto pacientov sa odporúča starostlivé klinické monitorovanie a možno zvážiť aj biologické monitorovanie meraním anti-Xa aktivity (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min) sú vystavení výrazne vyššiemu účinku enoxaparínu sodného, preto sa odporúča úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimov (pozri časť 4.2).

Pacientom so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-50 ml/min) a miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je nutné upraviť dávku.

- *Porucha funkcie pečene*

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

- *Nízka hmotnosť*

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

- *Obézni pacienti*

Obézni pacienti majú vyššie riziko trombembolizmu. Bezpečnosť a účinnosť profylaktických dávok u obéznych pacientov (BMI >30 kg/m²) nebola úplne stanovená a neexistuje konsenzus, pokiaľ ide o úpravu dávok. U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky trombembolizmu.

- *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.

- *Sodík*

U pacientov, ktorí dostávajú dávky vyššie ako 210 mg/deň platí, že tento liek obsahuje viac ako 24 mg sodíka v každej dávke, čo zodpovedá 1,2% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

- *Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*

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).

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 v protizápalových dávkach 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 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), klopidogrel, tiklopidín a antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa indikované pri akútnom koronárnom syndróme, kvôli riziku krvácania,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

- *Lieky zvyšujúce hladinu draslíka:*

Lieky zvyšujúce sérovú hladinu draslíka sa môžu podávať súbežne s enoxaparínom 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 sodným (pozri časť 4.4).

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enoxaparín sa vyhodnocoval u viac ako 15 000 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín v klinickom skúšaní. Z toho 1776 pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokoj žilovej trombózy po ortopedickej alebo abdominálnej operácii, 1169 pacientov s akútnym interným ochorením s ťažkým obmedzením mobility dostávalo enoxaparín ako prevenciu hlbokoj žilovej trombózy, 559 pacientov s pľúcnou embóliou alebo bez nej dostávalo enoxaparín na liečbu hlbokoj žilovej trombózy, 1578 pacientov na liečbu nestabilnej anginy 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 hlbokoj 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 hlbokoj 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 anginy a non-Q-infarktu myokardu boli dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánne každých 12 hodín a v klinickej štúdií 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, trombocytopenia a trombóza (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 exantematózne pustulózy AGEP (pozri časť 4.4).

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*, 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*, 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.
- neznáma frekvencia: akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

Laboratorne 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 za 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 | Predĺžená liečba DVT a PE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením | 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^b: 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.

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

Trombocytopenia a trombocytóza (pozri časť 4.4 monitorovanie počtu krvných doštičiek)

| Trieda orgánového systému | Prevenia u chirurgických pacientov | Prevenia u interných 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 non-Q infarktom myokardu | Liečba pacientov s akútnym STEMI |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i> | veľmi časté: trombocytóza^c časté: trombocytopenia | menej časté: trombocytopenia | veľmi časté: trombocytóza^c časté: trombocytopenia | neznáme: trombocytopenia | menej časté: trombocytopenia | časté: trombocytóza^c trombocytopenia veľmi zriedkavé: imunoalergická trombocytopenia |

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Náhodné predávkovanie enoxaparínom sodným po subkutánnom, mimotelovom alebo intravenóznom podaní môže viesť ku krvácajúcim 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, heparíny.

ATC kód: B01AB05

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 venóznej tromboembolickej choroby spojená s operáciou

- Predĺžená profylaxia VTE po ortopedickej operácii

V dvojito zaslepanej štúdií predĺženej profylaxie u pacientov podstupujúcich náhradu bedrového kĺbu, 179 pacientov, ktorí nemali tromboembolickejšiu chorobu 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 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 štúdií 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 žily, hormonálna liečba a chronické srdcové alebo respiračné zlyhanie).

Celkovo bolo v štúdií 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 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 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 hlbokaj 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 (-4,2 až 1,7). |
|--------------------------------------------------------------------|

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

Predĺžená liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia jej rekurencie u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením

Hlásené frekvencie rekurencie VTE u pacientov liečených enoxaparínom podávaným jedenkrát alebo dvakrát denne počas 3 až 6 mesiacoch sa v klinických skúšaníach s limitovaným počtom pacientov javili porovnateľné tým 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 dostávajúcej 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] |
|---------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| VTE rekurencia | 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 | |
| Rekurencia VTE | 70 (4,9%) (3,8%- 6,0%) | 33 (7,4%) (5,0%- 9,9%) | 22 (4,2%) (2,5%- 5,9%) | 10 (2,5%) (0,9%- 4,0%) | 1 (7,1%) (0%-22,6%) | 4 (10,3%) (0,3%- 20,2%) | 23 (5,4%) (3,2%- 7,5%) |
| Závažné krvácanie (fatálne a | 111 (7,8%) (6,6%-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%) |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| nefatálne) | | | | | | | |
| 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 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 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 liečebných 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 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 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 štúdiu, 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 (hodnotený podľa Child-Pugh kategórii). 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 trombolýtika 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 injekcie.

6.2 Inkompatibility

Subkutánna injekcia

Nemiešať s inými liekmi.

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

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnené injekčné striekačky

2 roky

Nariedený roztok

Nariedený roztok sa musí použiť ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

CLEXANE 12000 IU (120 mg)/0,8 ml a 15000 IU (150 mg)/1,0 ml: injekčný roztok v odstupňovaných naplnených injekčných striekačkách (sklo typu I) vybavené gumovou zátkou (chlorobutyl a bromobutyl)

a injekčnou ihlou (s automatickým bezpečnostným systémom ERIS™ alebo PREVENTIS™ alebo bez automatického bezpečnostného systému).

Dodáva sa v baleniach po 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 naplnených injekčných striekačiek a v multibaleniach po 3 x 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené injekčné striekačky sú pripravené na okamžité použitie. Spôsob používania pozri v časti 4.2. Používajte iba číre, bezfarebné až slabo nažltlé roztoky.

Naplnené injekčné striekačky sa dodávajú s bezpečnostným automatickým systémom alebo bez neho. Návod na používanie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Každá injekčná striekačka je určená iba na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CLEXANE FORTE 12000 IU (120 mg)/0,8 ml injekčný roztok: 16/0033/02-S

CLEXANE FORTE 15000 IU (150 mg)/1 ml injekčný roztok: 16/0171/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20.marca 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22.apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023