

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 2000 IU (20 mg)/ 0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

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

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

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

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

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

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

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

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

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

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

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

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

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

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučena dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně (s.c.). Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka.

Speciální populace

Pediatrická populace

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

Starší pacienti:

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

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

Porucha funkce jater:

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

Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

Závažná porucha funkce ledvin.

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

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

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

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

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

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

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

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

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

#### s.c. injekční technika

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

Při používání předplněné injekční stříkačky, se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

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

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

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

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

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

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

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

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

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

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

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

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříkněte do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

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

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

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg) / ml</b>
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]                      [ml]</b>
45	1350	13,5                      4,5
50	1500	15                        5

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

#### Injekce do arteriální linky

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

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Při dávkování použitým k prevenci*  
Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin. Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.  
Pro pacienty s clearance kreatininu [15 – 30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezí.
- *Při dávkách používaných k léčbě*  
Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3). Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.  
Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin. Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obecně



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

#### Anamnéza HIT (>100 dní)

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

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

#### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

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

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

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

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

#### Krvácení

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

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

#### Laboratorní vyšetření

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

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

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

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

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

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

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

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

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

### Perkutánní koronární revaskularizace

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

### Akutní infekční endokarditida

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

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

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

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Nízká hmotnost

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

### Obézní pacienti

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

### Hyperkalemie

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

### Obsah sodíku

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

### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

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

### Nedoporučované lékové kombinace

#### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

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

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

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

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

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

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

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

### Těhotenství

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

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální. Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

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

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

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

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

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

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

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

časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

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

#### Výpis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácení

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

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

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

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

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

### Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)

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

<sup>b</sup>: vzestup krevních destiček  $> 400 \times 10^9/l$

### Pediatrická populace

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

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

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

### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost



## Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

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

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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

### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

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

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA

třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

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

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

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

#### Léčba DVT s PE nebo bez ní

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

	<b>sodná sůl enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně s.c. n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný i.v. léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)

<b>nebo bez něj</b>			
<b>celkovo VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE) *interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly: • sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparínu (-3,0 až 3,5) • sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparínu (-4,2 až 1,7).			

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

Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparínem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarínu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparín s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparínem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbu až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparín splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparín n=3526	Ostatní nízkomolekulární heparíny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparín / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek	Enoxapa	Enoxaparín všechny režimy	LMWHs
----------	---------	---------------------------	-------

N (%) (95% CI)	rin všechny režimy	Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	registrová ny v EU
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

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

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

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

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

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

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

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

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

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

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

### Absorpce

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

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

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

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

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

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

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Hemodialýza*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

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

#### Farmakokinetické interakce

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky.

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

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg / ml (0,9 %) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2)..

## 6.3 Doba použitelnosti

### Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci

8 hodin

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,2 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 1, 2, 6, 10 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 20, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10 a 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 6 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

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

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.



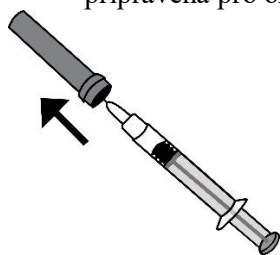
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku *Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

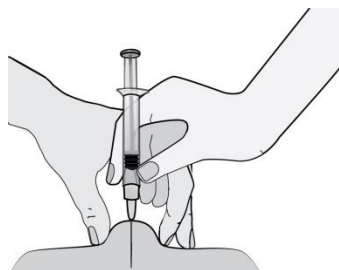


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

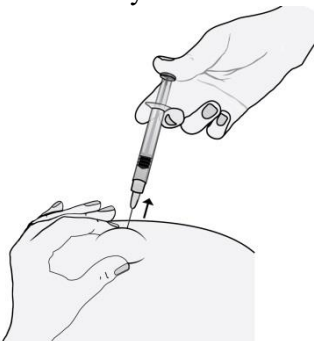
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



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

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu .
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

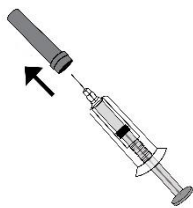
#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a

připravená pro okamžité použití.

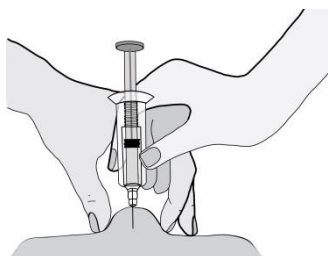


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

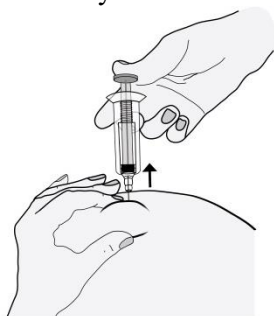
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

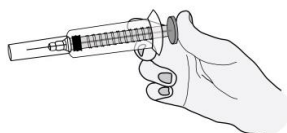
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena s UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

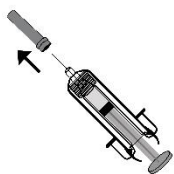
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídějte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěrka postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídějte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

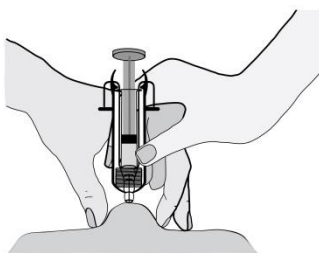


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

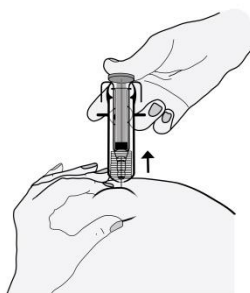
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Pust'te píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

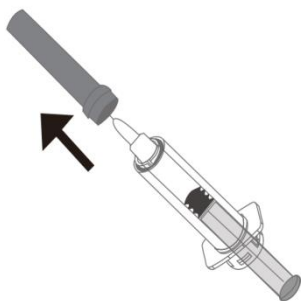
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěrka postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

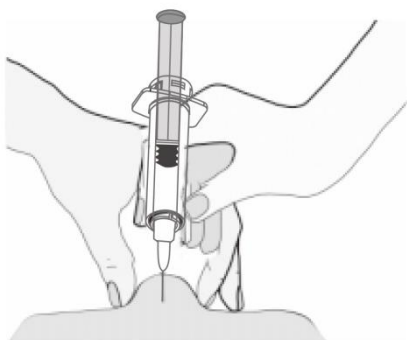


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

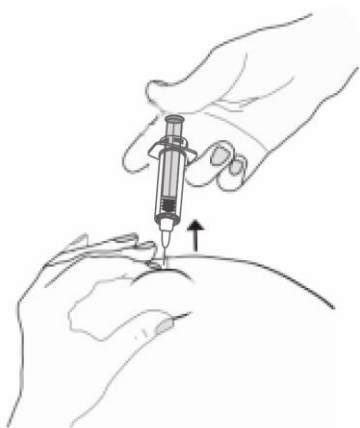
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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

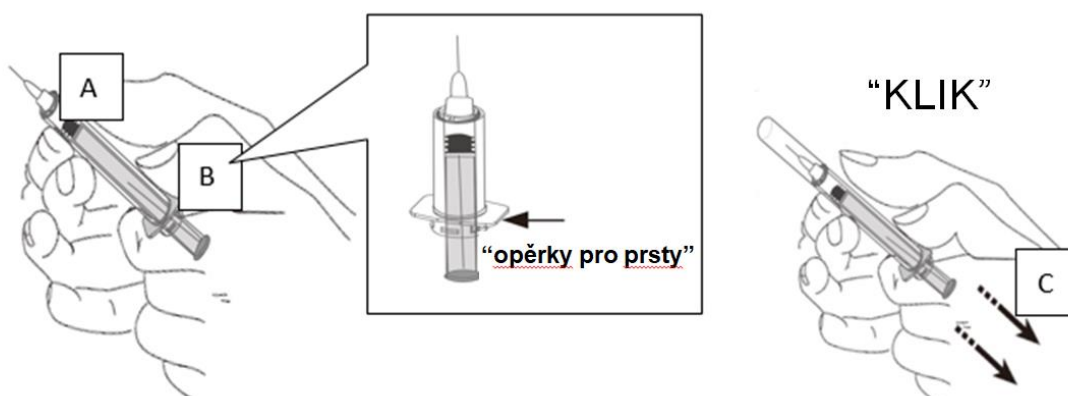


- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostanede tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za “opěrky pro prsty” (B), a zatáhněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C). Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

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

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

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

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

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

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

Datum první registrace: 15. září 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

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

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

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

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

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

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

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

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

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

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

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

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

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

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučena dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně (s.c.). Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka.

#### Speciální populace

##### Pediatrická populace

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

##### Starší pacienti

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

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

##### Porucha funkce jater

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

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

###### Závažná porucha funkce ledvin.

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

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

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

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

#### Způsob podání

INHIXA není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

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

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

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

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

#### s.c. injekční technika

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

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

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

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

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

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

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

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

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička, nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

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

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

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

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

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříkněte do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

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

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

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg) / ml</b>
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]                      [ml]</b>
45	1350	13,5                      4,5

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

#### Injekce do arteriální linky

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

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Při dávkování použitém k prevenci*

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

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

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

- *Při dávkách používaných k léčbě*

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

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

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

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

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

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

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

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

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

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

##### Krvácení

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

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,



- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

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

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

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

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

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

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

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

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

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

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba

sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

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

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

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

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Nízká hmotnost

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

### Obézní pacienti

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

### Hyperkalemie

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

### Obsah sodíku

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

### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

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

### Nedoporučované lékové kombinace

#### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

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

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

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

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

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

- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

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

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

### Těhotenství

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

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

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Režim podávání sodné soli enoxaparínu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparínu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní

trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

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

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků

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

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

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

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3-násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*  
vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

*Celkové poruchy a reakce v místě podání*

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

*Laboratorní a funkční vyšetření*

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

Výpis vybraných nežádoucích účinků

*Krvácení*

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

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

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

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

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

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

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

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

### Pediatrická populace

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

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

### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny, ATC kód: B01AB05

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

### Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

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

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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

##### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*



Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

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

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání). Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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

Léčba DVT s PE nebo bez ní

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

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

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

*Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný

rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

*Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

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

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

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

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

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

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### Porucha funkce jater

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Všeobecná charakteristika

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

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

### Absorpce

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

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

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

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

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

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

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Hemodialýza*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

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

### Farmakokinetické interakce

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl mísit s žádnými jinými léčivými přípravky.

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

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy vody pro injekci (viz bod 4.2.)

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,4 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a žlutým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 2, 6, 10, 20 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 6 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční skříkačky bez krytu jehly  
Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### *Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa*

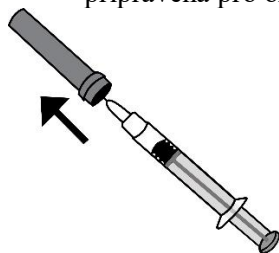
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek . Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### *Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa*

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posadte se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídajte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití. .



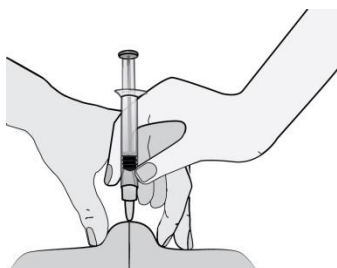
**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).



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

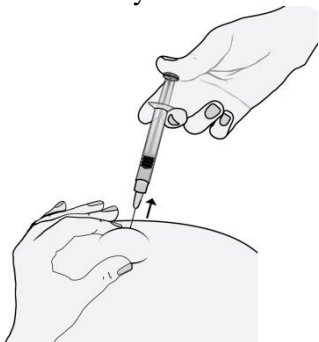
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



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

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání

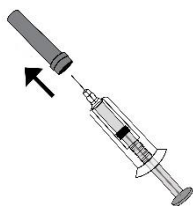
- nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává injekcí těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

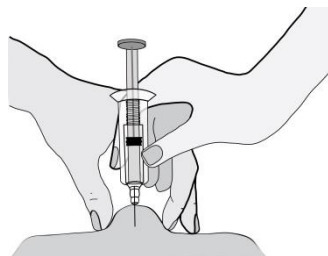


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

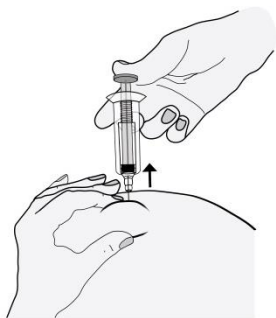
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Krytjehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou. po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

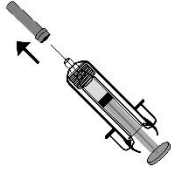
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

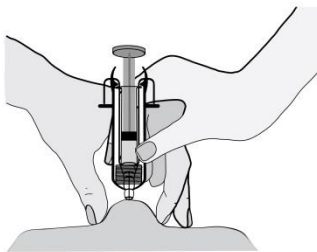


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

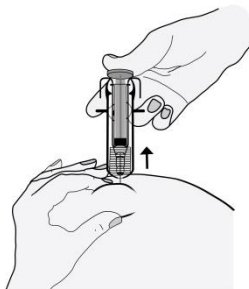
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Puštěte píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

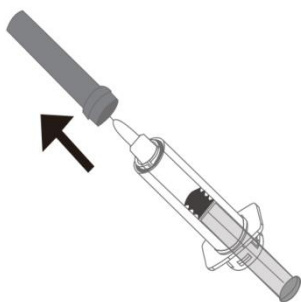
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídajte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

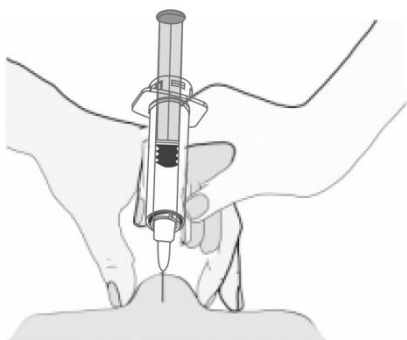


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstráníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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

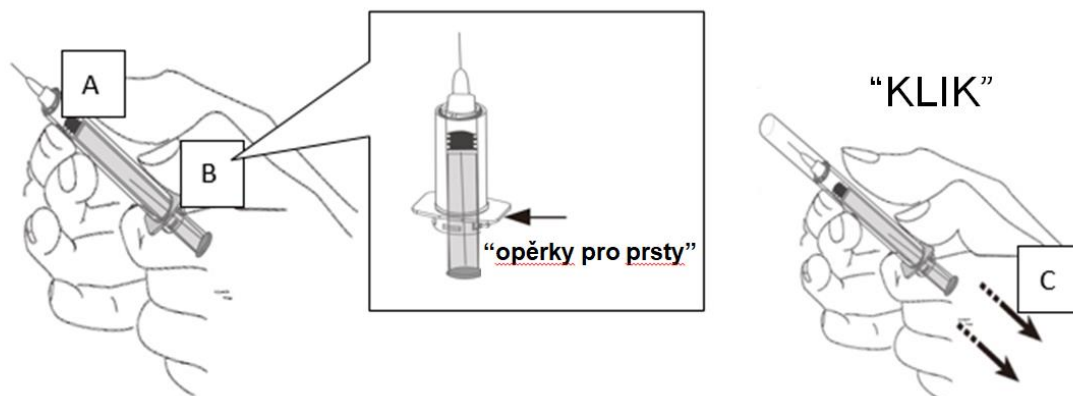


- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za “opěrky pro prsty” (B), a zatáhněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C). Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 6000 IU (60 mg)/ 0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučena dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

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

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

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

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

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

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

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

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

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

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

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

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

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

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně (s.c.). Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka.

Speciální populace

*Pediatrická populace*

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

*Starší pacienti*

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

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

*Porucha funkce jater*

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

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

*Závažná porucha funkce ledvin*

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

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

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin*

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

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí. Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce. K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

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

#### s.c. injekční technika

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

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

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

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

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

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

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

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

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička, nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy dve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

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

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

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

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

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. roztok chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříkněte do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

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

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

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg) / ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	13,5	4,5

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

#### Injekce do arteriální linky

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

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Při dávkování použitém k prevenci*

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

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

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

- *Při dávkách používaných k léčbě*

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny LMWHs jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

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

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

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

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

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

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

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

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

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

##### Krvácení

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

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,



- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

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

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

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

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

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

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

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

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

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

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavíracího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba

sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

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

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

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

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Nízká hmotnost

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

### Obézní pacienti

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

### Hyperkalemie

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

### Obsah sodíku

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

### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparínem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparín má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

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

### Nedoporučované lékové kombinace

#### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

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

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

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

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

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

- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

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

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie,

dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

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

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

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

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

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

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

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

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

### Celkové poruchy a reakce v místě podání

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

### Laboratorní a funkční vyšetření

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

### Výpis vybraných nežádoucích účinků

#### Krvácení

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

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

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

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

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

### Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### 4.9 Předávkování

#### Známky a příznaky

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

#### Léčba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

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

## Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

#### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

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

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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



### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

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

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání). Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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

### *Léčba DVT s PE nebo bez ní*

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

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

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

*Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný

rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

*Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

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

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

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

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

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

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Všeobecná charakteristika

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

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

### Absorpce

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

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

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

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

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

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

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Hemodialýza*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

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

### Farmakokinetické interakce

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky.

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

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2)

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,6 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a oranžovým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly  
Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### *Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa*

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídějte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

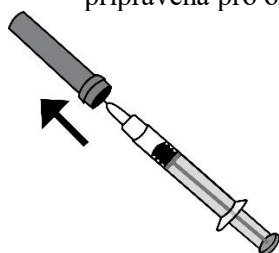
#### *Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa*

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídějte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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



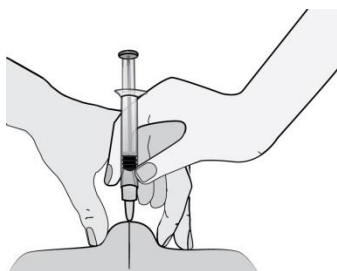


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

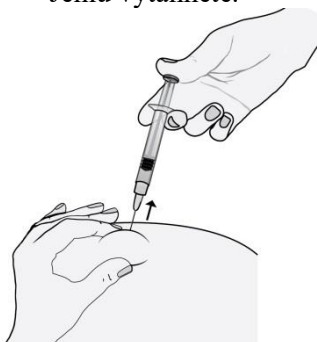
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



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

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.

- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek pichnete. Při každém podání změňte místo, kam pichnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

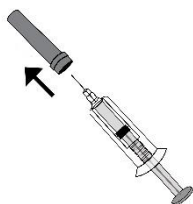
#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku

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

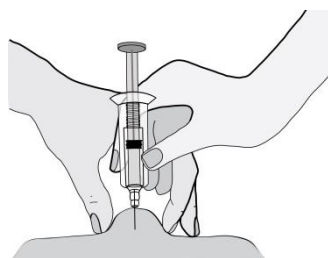


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

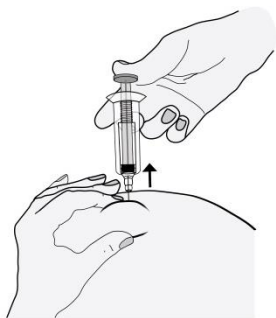
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

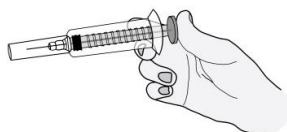
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena s UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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

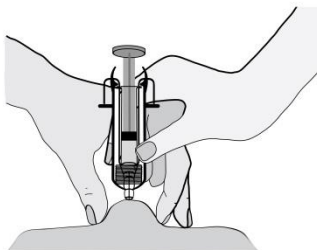


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

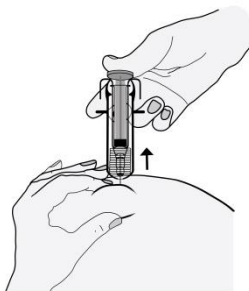
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

10) Puštěte píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

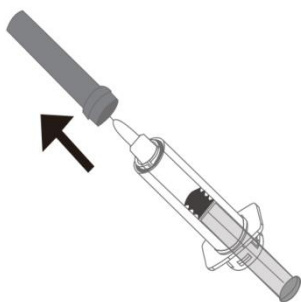
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídajte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

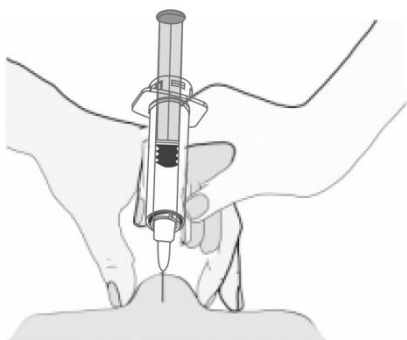


**Nestlačujte píst před podáním injekce.** Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



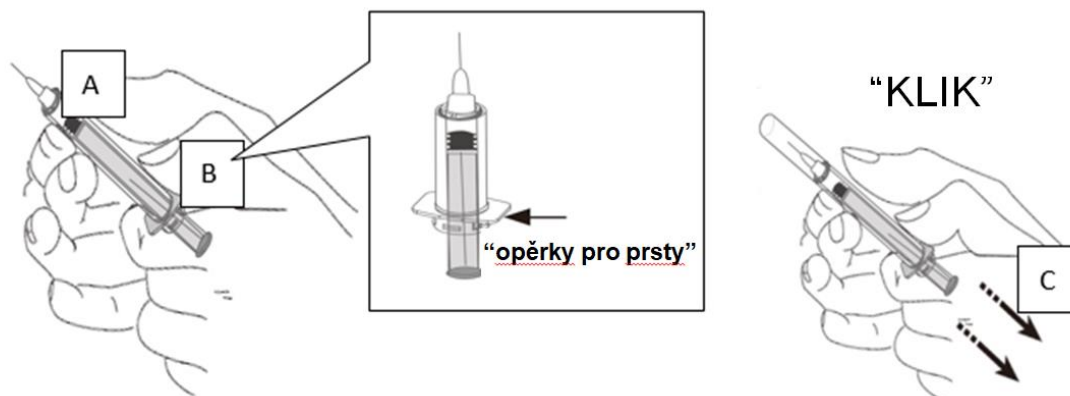
- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 8) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za “opěrky pro prsty” (B), a zatáhněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C). Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhodíte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 8000 IU (80 mg)/ 0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován u dospělých:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

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

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

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

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

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

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

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

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

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

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

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

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

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně (s.c.). Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulanti léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka.

Speciální populace

*Pediatrická populace*

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

*Starší pacienti*

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

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

*Porucha funkce jater*

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

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

*Závažná porucha funkce ledvin*

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

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

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin

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

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí  
Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce.  
K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

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

#### s.c. injekční technika

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

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že

v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

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

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

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

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

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

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

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

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

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

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

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

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříkněte do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

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

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

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

### Injekce do arteriální linky

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

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Při dávkování použitým k prevenci*

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

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

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

- *Při dávkách používaných k léčbě*

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

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

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

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

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

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

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

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

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

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

##### Krvácení

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

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,



- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty. Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

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

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

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

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

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

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

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení

může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

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

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

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

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

#### Nízká hmotnost

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

#### Obézní pacienti

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

#### Hyperkalemie

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

#### Obsah sodíku

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

#### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

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

#### Nedoporučované lékové kombinace

##### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

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

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombololytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulantia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

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

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty

glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,

- Dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

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

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se

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

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

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

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

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

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

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3-násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*  
vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

*Celkové poruchy a reakce v místě podání*

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

*Laboratorní a funkční vyšetření*

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

Výpis vybraných nežádoucích účinků

*Krvácení*

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

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

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

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

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### **4.9 Předávkování**

#### Známky a příznaky

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

#### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

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

### Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

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

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

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

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



28 [21,4%];  $p < 0,001$ ). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

#### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % ( $n=20$ ) ve skupině placebo a 4,8 % ( $n=8$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% ( $n=23$  vs 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

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

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

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

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

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

### *Léčba DVT s PE nebo bez ní*

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

	<b>sodná sůl enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně s.c. n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný i.v. léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkovo VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE) *interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly: <ul style="list-style-type: none"><li>• sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)</li><li>• sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).</li></ul>			

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

### *Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparín s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-

jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

*Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

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

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

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

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

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

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Všeobecná charakteristika

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

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

### Absorpce

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

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

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

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

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

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

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Hemodialýza*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

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

### Farmakokinetické interakce

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl mísit s žádnými jinými přípravky.

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

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,8 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a červeným polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly

je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

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

#### *Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa*

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### *Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa*

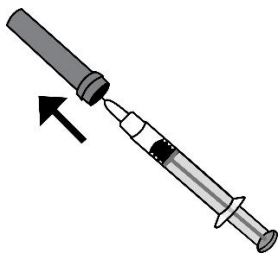
- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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



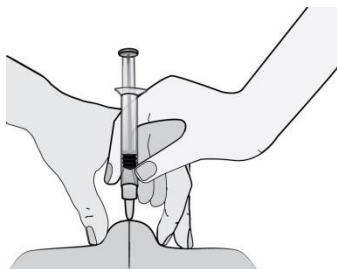


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstráníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



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

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

## Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

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

### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

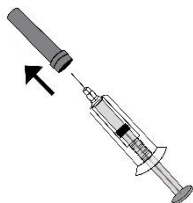
### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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



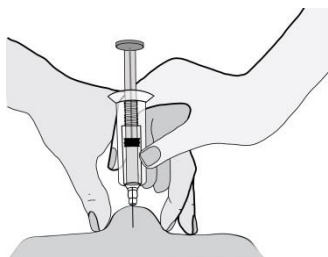
**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

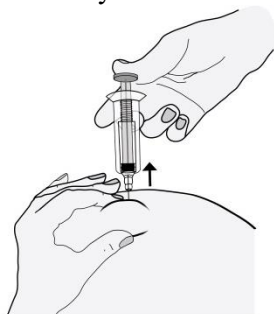
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte

celou délku jehly do kožní řasy.



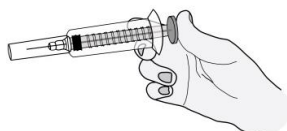
- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Nevolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobku a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena s UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu .
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.

- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

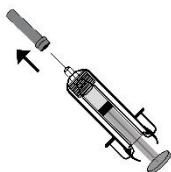
#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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

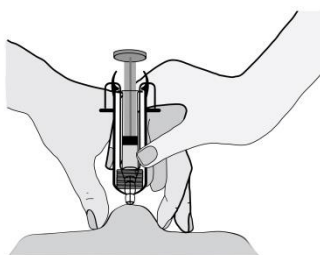


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

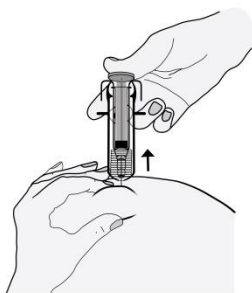
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostanede tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Pust'te píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou..

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

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

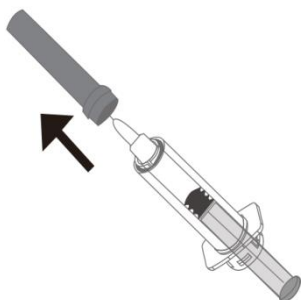
- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.

- 2) Posad'te se nebo si lehn'te, abyste byli uvoln'eni. Ujist'ete se, že vidíte místo, kam si budete injekci p'íchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce p'íchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

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

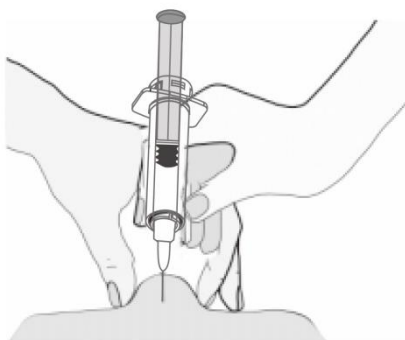


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

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

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

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



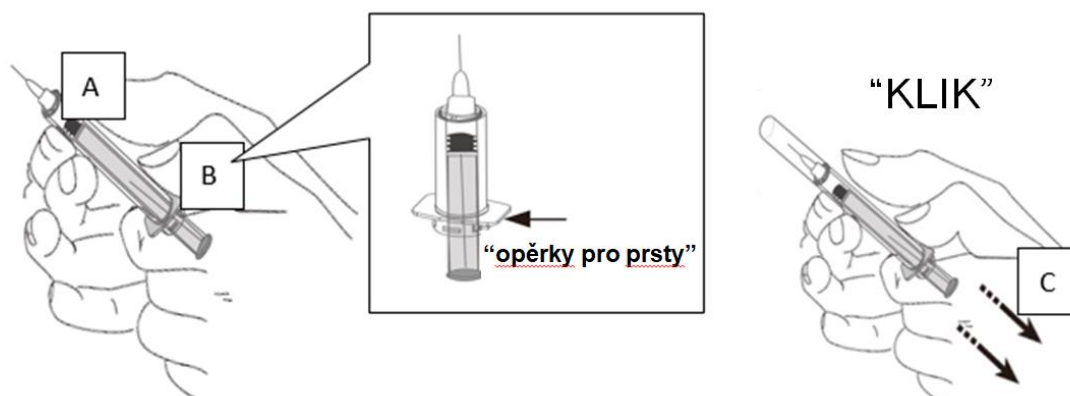
- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



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

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za "opěrky pro prsty" (B), a zatáhněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C). Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1132/007  
EU/1/16/1132/008  
EU/1/16/1132/017  
EU/1/16/1132/018  
EU/1/16/1132/029

EU/1/16/1132/030  
EU/1/16/1132/039  
EU/1/16/1132/040  
EU/1/16/1132/047  
EU/1/16/1132/048  
EU/1/16/1132/059  
EU/1/16/1132/060  
EU/1/16/1132/084  
EU/1/16/1132/088  
EU/1/16/1132/093  
EU/1/16/1132/103  
EU/1/16/1132/104  
EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/112  
EU/1/16/1132/113

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

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 100 mg) v 1 ml vody pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

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

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní (s.c.) injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní (s.c.) injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

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

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

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

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

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

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

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

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

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

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

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

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

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30mg) podaná intravenózně (i.v.) plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně (s.c.). Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných s.c.). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako i.v. bolusová dávka.

Speciální populace

Pediatriká populace

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

Starší pacienti

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

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

Závažná porucha funkce ledvin

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

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

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) s.c. jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez i.v. úvodního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin*

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

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává s.c. injekcí. Při akutním STEMI se léčba začíná jednou i.v. bolusovou injekcí, po které hned následuje s.c. injekce. K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

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

#### s.c. injekční technika

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

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. Uvědomte si, že v některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

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

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

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

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

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

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

Při i.v. injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka. Sodná sůl enoxaparinu se má podávat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztoku glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podávat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

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

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

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

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

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu vstříkněte do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku jemně promíchejte. Naberte požadovaný objem naředěného roztoku do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

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

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

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

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

### Injekce do arteriální linky

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

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### - *Při dávkování použitém k prevenci*

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

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

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

##### - *Při dávkách používaných k léčbě*

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

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

Pro pacienty s clearance kreatininu [15-30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin. Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (t.j. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

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

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

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

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

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50% z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,



- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxie venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombolplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika krvácení při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být

odstraněn za 6 hodin po posledním i.v./s.c. podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované lékové kombinace

#### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolýtika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

- *Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*
  - inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
  - dextran 40,

- systémové glukokortikoidy.

- *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměnná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Inhixa se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVT s pulmonární embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy

(deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonární embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz  $> 3$ -násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích účinků

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>: krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

#### *Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Není známo:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b> <b>trombocytopenie</b>  <b>Velmi vzácné:</b> <b>imunoalergická trombocytopenie</b>
--	---	--	---	--	--	---

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2-násobek konkrétního času při maximu účinku.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

Ve dvojitě zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>placebo jednou denně s.c. n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
celkové DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximální DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p hodnota oproti placebu =0,008		
#p hodnota oproti placebu =0,537		

V druhé dvojitě zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) s.c., po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně s.c. nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16%] oproti placebu 45 [34,4%]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1%] oproti placebu 28 [21,4%]; p=<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.



### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparínu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparínu (4 000 IU (40 mg) s.c.) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparínu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparínu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparínu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparínu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

### *Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. sodná sůl enoxaparínu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčení interní pacienti během akutního onemocnění</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkové DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximální DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie * p hodnota oproti placebo = 0,0002			

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg).

### *Léčba DVT s PE nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonární embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., (ii) sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin s.c. nebo (iii) i.v. bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparínu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparínu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparínu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně s.c. n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný i.v. léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkovo VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE) *interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly: • sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5) • sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).			

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

*Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparín s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do

změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

*Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď s.c. injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo i.v. nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %). Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

#### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou i.v. dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle apTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, t.j. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; i.v. bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelech účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

#### Porucha funkce jater

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízká 100%.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném s.c. podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparínu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparínu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti-Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparínu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparínu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparínu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparínu. Po opakovaném s.c. podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém i.v. podání sodné soli enoxaparínu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plazmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) s.c. bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparínu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 13 týdenní studii toxicity, kde se podávala s.c. sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26 týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu s.c. a i.v. potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků s dávkami sodné soli enoxaparinu do 30mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po s.c. podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými přípravky.

Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

3 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a černým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I se stupnicí s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné stříkačky bez krytu jehly

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### *Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa*

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídějte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

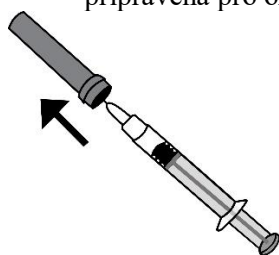
#### *Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa*

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídějte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.



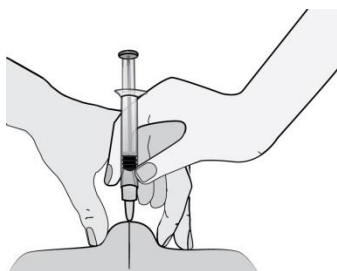


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břicho mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

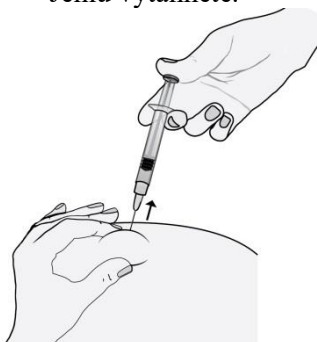
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léčivého přípravku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.

- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

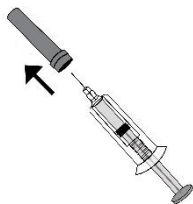
#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte s krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

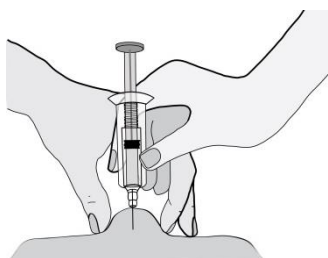


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

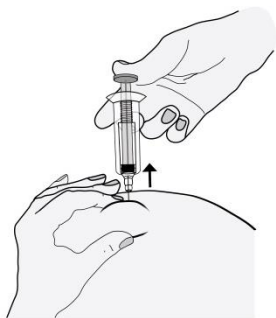
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasaňte celou délku jehly do kožní řasy.



8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostanede tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena s UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

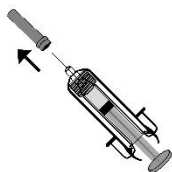
#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlopostele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídáte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

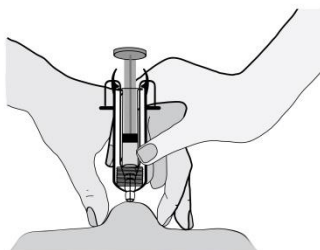


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazováčkem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

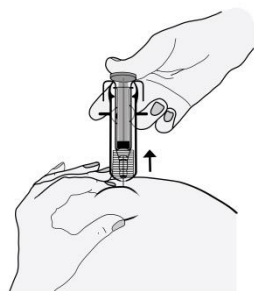
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

10) Pusťte píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt

„zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

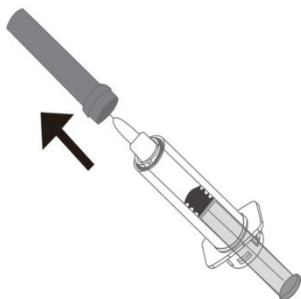
- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a

připravená pro okamžité použití.

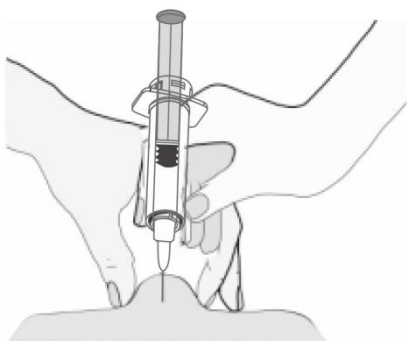


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

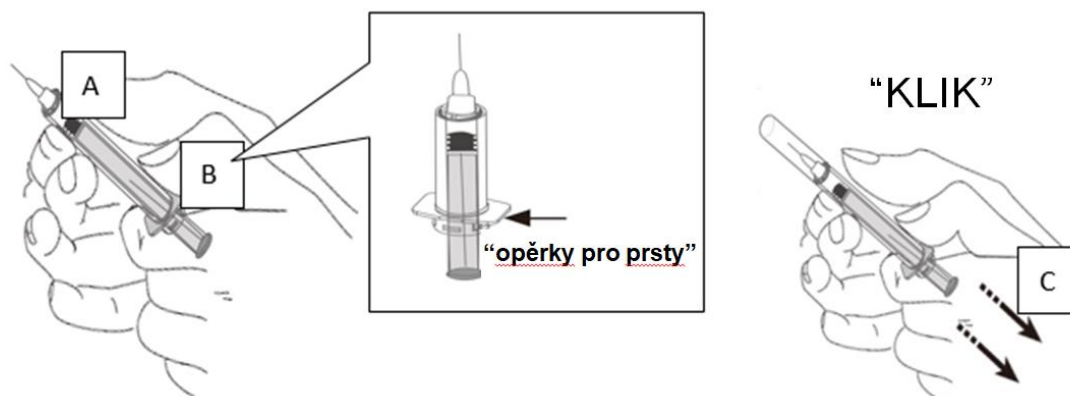
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za "opěrky pro prsty" (B), a zatahněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C).

Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/022  
EU/1/16/1132/031  
EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094  
EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109  
EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/115

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natrium 12 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 120 mg) v 0,8 ml vody pro injekci.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí stěvné sliznice.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatická onemocnění) a sníženou pohyblivostí se zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolie.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), mimo PE, která pravděpodobně vyžaduje trombolytickou léčbu nebo operaci.
- Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).

U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7–10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxi až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně subkutánní injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat subkutánní injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg), nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulancii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulancii“ na konci bodu 4.2).

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky okruhu na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle, než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

### Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)

K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.

Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30 mg) podaná intravenózně plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně. Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných podkožně). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako intravenózní bolusová dávka.

### Speciální populace

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Žádné informace nejsou k dispozici.

#### Starší pacienti

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční intravenózní bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných podkožně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) podkožně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodě „Porucha funkce ledvin“ a v bodě 4.4.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

##### Závažná porucha funkce ledvin

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $< 15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Dávkovací tabulka pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min):

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) podkožně jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózní bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez úvodního intravenózního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin*

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává subkutánní injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, po které hned následuje subkutánní injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léčivého přípravku.

#### s.c. injekční technika

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c.

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. V některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy je injekce kompletně aplikována. Po podání injekce nemá být místo podání masírováno.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodě 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je potřeba jej upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léčivého přípravku.

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci akutního STEMI)*

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje subkutánní injekce.

Při intravenózní injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička, nebo předplněná injekční stříkačka.

Sodná sůl enoxaparinu se má podat do intravenózní linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky musí být odstříknut nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

*Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední subkutánní podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku.*

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podkožně podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Z infuzního vaku je třeba stříkačkou odebrat 30 ml roztoku a tento odebraný roztok zlikvidovat. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6 000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu je třeba vstříknout do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku by se měl jemně promíchat. Poté by se měl požadovaný objem naředěného roztoku nabrat do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím.

Objem roztoku, který má být po naředění podán do intravenózní linky v koncentraci 300 IU (3 mg)/ml.

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
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

### Injekce do arteriální linky

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému intervalu, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální nebo spinální anestezie/analgezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

- *Při dávkování použitým k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin.

Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestézií.

- *Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3). Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu, heparin nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známými nebo s podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LHMWs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšovala sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný anebo lepirudin).

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,



- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxe venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty. Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu, a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika krvácení při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorycké a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení

může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním intravenózním/subkutánním podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

#### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

#### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

#### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

#### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Nedoporučované lékové kombinace

##### *Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)*

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

*Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*

- inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty

- glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
- Dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.
- 

#### *Léky zvyšující hladinu draslíku*

Léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Inhixa se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVTs pulmonální embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonální embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu). Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

*Celkové poruchy a reakce v místě podání*

časté: hematoma v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

*Laboratorní a funkční vyšetření*

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích účinků

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné:</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté:</b> <b>intrakraniální krvácení</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>:</b> <b>krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné:</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté:</b> <b>intrakraniální krvácení</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematoma, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematoma v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<i>Velmi časté:</i> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <i>Časté:</i> <b>trombocytopenie</b>	<i>Méně časté:</i> <b>trombocytopenie</b>	<i>Velmi časté:</i> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <i>Časté:</i> <b>trombocytopenie</b>	<i>Není známo:</i> <b>trombocytopenie</b>	<i>Méně časté:</i> <b>trombocytopenie</b>	<i>Časté:</i> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b> <b>trombocytopenie</b>  <i>Velmi vzácné:</i> <b>imunoalergická trombocytopenie</b>
--	---	--	---	--	--	---

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5 až 2,2násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

Ve dvojitě zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo jednou denně podkožně n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
celkové DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximální DVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p hodnota oproti placebo = 0,008

<sup>#</sup>p hodnota oproti placebo = 0,537

V druhé dvojitě zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) podkožně, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně podkožně nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší



ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16 %] oproti placebo 45 [34,4 %];  $p=0,001$ ) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1 %] oproti placebo 28 [21,4 %];  $p<0,001$ ). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

#### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) podkožně) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % ( $n=20$ ) ve skupině placebo a 4,8 % ( $n=8$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8 % vs. 5,5 % ( $n=23$  vs. 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

#### *Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za  $\leq 3$  dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčeni interní pacienti během akutního onemocnění</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkové DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximální DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie

\* p hodnota oproti placebo = 0,0002

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu.

skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

#### Léčba DVT s PE nebo bez ní

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonální embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně, (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin podkožně nebo (iii) intravenózním bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně podkožně n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný intravenózní léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
•			

VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)

\*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:

- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)
- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát

denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

### Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo intravenózní nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu intravenózní bolusovou dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózní nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, tj. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelích účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání. Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100 %.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném subkutánním podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém intravenózním podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plazmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé subkutánní dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

## Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparínu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13týdenní studii toxicity, kde se podávala podkožně sodná sůl enoxaparínu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparínu podkožně i intravenózně potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparínu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparínu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků se subkutánními dávkami sodné soli enoxaparínu do 30 mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po subkutánním podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparínu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika (určena pouze pro indikaci akutního STEMI)

Sodná sůl enoxaparínu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

#### Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci

8 hodin

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

0,8 ml roztoku v:

- injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a fialovým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly.

Balení se:

- 2, 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami,
- 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### **NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek pichnete. Při každém podání změňte místo, kam pichnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

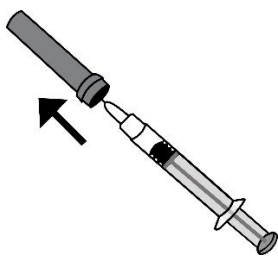
- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.



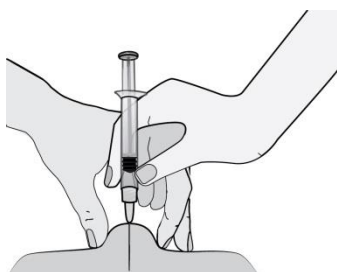


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po aplikaci injekce.**

- 10) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše předplněná stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

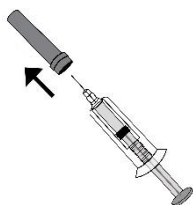
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu ve vzhledu přípravku.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

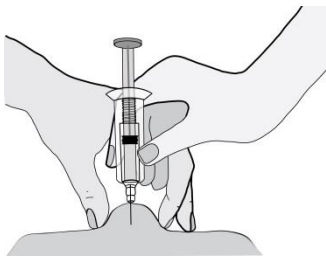


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

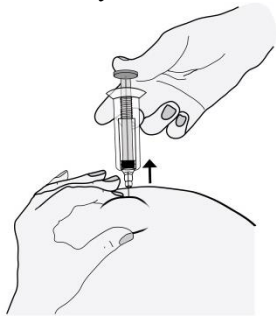
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasaňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/073  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/076

EU/1/16/1132/077

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natrium 15 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 150 mg) v 1 ml vody pro injekci.

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatická onemocnění) a sníženou pohyblivostí se zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolie.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která pravděpodobně vyžaduje trombolytickou léčbu nebo operaci.
- Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.*

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika. U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka

2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparínu jednou denne ve formě subkutánní injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparínu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před). U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparínu minimálně 7-10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.

U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparínu jednou denne subkutánní injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.

- U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
- U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxi až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

Doporučená dávka sodné soli enoxaparínu je 4 000 IU (40 mg) jednou denne subkutánní injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparínu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

Sodná sůl enoxaparínu se může podávat subkutánní injekcí buď jednou denne 150 IU/kg (1,5 mg/kg), nebo dvakrát denne 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denne se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne.

Léčba sodnou solí enoxaparínu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulancii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparínu a perorálními antikoagulancii“ na konci bodu 4.2).

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denne s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denne s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparínu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparínu zavést do arteriální linky okruhu na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle, než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparínu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.
- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75-325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30 mg) podaná intravenózně plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně. Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných podkožně). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako intravenózní bolusová dávka.

#### Speciální populace

##### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Žádné informace nejsou k dispozici.

##### Starší pacienti

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz bod „porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční intravenózní bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných podkožně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) podkožně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodě „Porucha funkce ledvin“ a v bodě 4.4.

##### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

##### Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

###### Závažná porucha funkce ledvin

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $< 15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Dávkovací tabulka pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min):

Indikace	Dávkování
----------	-----------

Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) podkožně jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózní bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez úvodního intravenózního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin.

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

#### Způsob podání

INHIXA není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává subkutánní injekcí.

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, po které hned následuje subkutánní injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Předplněná injekční stříkačka je připravená na okamžité použití.

Při používání ampulek nebo vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léčivého přípravku.

#### s.c. injekční technika

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou subkutánní injekcí.

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. V některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.



Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy je injekce kompletně aplikována. Po podání injekce nemá být místo podání masírováno.

Poznámka pro předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem: bezpečnostní systém se aktivuje na konci injekce (viz pokyny v bodě 6.6)

Pokud si pacient bude subkutánní injekci aplikovat sám, je potřeba jej upozornit, aby si velice pozorně přečetl pokyny v příbalové informaci, která je součástí balení léčivého přípravku.

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci akutního STEMI)*

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje subkutánní injekce.

Při intravenózní injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka.

Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možnosti smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s (0,9%) normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky musí být odstříknut nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

*Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední subkutánní podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insulací balónku.*

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podkožně podána před více než 8 hodinami před insulací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Z infuzního vaku je třeba stříkačkou odebrat 30 ml roztoku a tento odebraný roztok zlikvidovat. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6 000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu je třeba vstříknout do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku by se měl jemně promíchat. Poté by se měl požadovaný objem naředěného roztoku nabrat do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím.

Objem roztoku, který má být po naředění podán do intravenózní linky v koncentraci 300 IU (3 mg)/ml.

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>
-----------------	--	---

[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

### Injekce do arteriální linky

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému intervalu, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální nebo spinální anestezie/analgézie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

- *Při dávkování použitém k prevenci*  
Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin.  
Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.  
Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin.  
Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezii.
- *Při dávkách používaných k léčbě*  
Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).  
Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.  
Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.  
Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.  
Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.  
Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu, heparin nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známými nebo s podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný anebo lepirudin).

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,

- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxe venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty. Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu, a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika krvácení při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s

ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavíracího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním intravenózním/subkutánním podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

#### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

#### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

#### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

#### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2). Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

#### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

#### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

#### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky „bez sodíku“.

#### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Nedoporučované lékové kombinace

##### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

*Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*

- inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

#### *Léky zvyšující hladinu draslíku*

Léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká.

Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. INHIXA se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVT s pulmonální embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).



Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonální embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce

(zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu). Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

*Celkové poruchy a reakce v místě podání*

časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

*Laboratorní a funkční vyšetření*

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

### Výpis vybraných nežádoucích účinků

#### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>: krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

#### *Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Není známo:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b> <b>trombocytopenie</b>  <b>Velmi vzácné:</b> <b>imunoalergická trombocytopenie</b>
--	---	--	---	--	--	---

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.\*

### **4.9 Předávkování**

#### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

#### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny, ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5 až 2,2násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

Ve dvojité zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo jednou denně podkožně n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
celkové DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximální DVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p hodnota oproti placebu =0,008

<sup>#</sup>p hodnota oproti placebu =0,537

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) podkožně, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně podkožně nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1 %] oproti placebu 28 [21,4 %]; p<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) podkožně) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

### Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčení interní pacienti během akutního onemocnění</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkové DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximální DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie

\* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstal výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

### Léčba DVT s PE nebo bez ní

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonální embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně, (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin podkožně nebo (iii) intravenózním bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika recurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně podkožně n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný intravenózní léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
•			

VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)

\*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:

- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)
- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

*Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její recurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný

rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

*Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST*

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu intravenózní bolusovou dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu zaslepenými hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, tj. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelích účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater



Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparínu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparínu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparínu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízká 100 %.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100–200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparínu je po podání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném subkutánním podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparínu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30–50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém intravenózním podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plazmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při podání jednotlivé subkutánní dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolytiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 13týdenní studii toxicity, kde se podkožně podávala sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu podkožně i intravenózně potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků se subkutánními dávkami sodné soli enoxaparinu do 30 mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po subkutánním podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky.

Intravenózní (bolusová) injekční technika je určena pouze pro indikaci akutního STEMI

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Předplněná injekční stříkačka

2 roky

Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci

8 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku v:

- injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly je uzavřeno chlorbutylovou pryžovou zátkou a tmavě modrým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly.

Balení se

- 2, 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami,
- 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### NÁVOD K POUŽITÍ: PŘEDNAPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### *Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa*

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

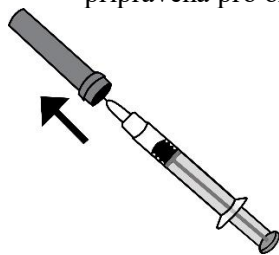
#### *Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa*

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

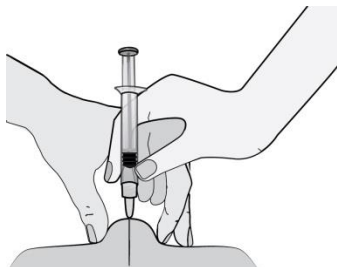


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.

- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává injekcí těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoli jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

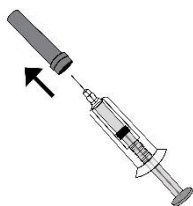
#### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku *Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

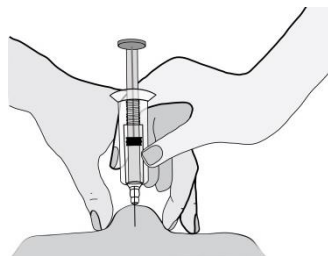


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

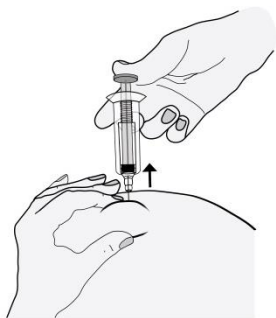
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Křít jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1132/070  
EU/1/16/1132/074  
EU/1/16/1132/078  
EU/1/16/1132/079  
EU/1/16/1132/080

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/ 3 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá injekční lahvička obsahuje enoxaparinum natricum 30 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 300 mg) v 3,0 ml vody pro injekci.

Každý ml obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU (100 mg).

Sodná sůl enoxaparínu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí stěvní sliznice.

Pomocná látka (pomocné látky) se známými účinky

Benzylalkohol (45 mg v 3,0 ml)

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatická onemocnění) a sníženou pohyblivostí se zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolie.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která pravděpodobně vyžaduje trombolytickou léčbu nebo operaci.
- Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

## Dávkování

Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.  
Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučena dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7–10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučena dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxi až na 4 týdny.

### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně subkutánní injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trávající déle než 14 dní se nepotvrdil.

### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat subkutánní injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg), nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulantii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulantii“ na konci bodu 4.2).

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky okruhu na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost

fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle, než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

#### Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.
- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150–300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75–325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.
- K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30 mg) podaná intravenózně plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně. Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných podkožně). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.
  - Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
  - U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insuflací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako intravenózní bolusová dávka.

#### Speciální populace

##### Pediatrická populace

Více dávková injekční lahvička Inhixa obsahuje benzylalkohol a nesmí se používat u novorozenců a předčasně narozených dětí (viz bod 4.3)

##### Starší pacienti

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční intravenózní bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných podkožně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) podkožně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodě „Porucha funkce ledvin“ a v bodě 4.4.

##### Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

##### Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

### *Závažná porucha funkce ledvin*

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Dávkovací tabulka pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15-30] ml/min):

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) podkožně jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózní bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez úvodního intravenózního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává subkutánní injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, po které hned následuje subkutánní injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Při používání vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo její ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léčivého přípravku.

### s.c. injekční technika

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou s.c. injekcí.

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. V některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy je injekce kompletně aplikována. Po podání injekce nemá být místo podání masírováno.

#### *i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje subkutánní injekce.

Při intravenózní injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička, nebo předplněná injekční stříkačka.

Sodná sůl enoxaparinu se má podat do intravenózní linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po intravenózní aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky musí být odstříknut nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

*Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední subkutánní podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku.*

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podkožně podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Z infuzního vaku je třeba stříkačkou odebrat 30 ml roztoku a tento odebraný roztok zlikvidovat. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu je třeba vstříknout do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku by se měl jemně promíchat. Požadovaný objem naředěného roztoku by se měl nabrat do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím  
Objem roztoku, který má být po naředění podán do intravenózní linky v koncentraci 300 IU (3 mg)/ml.

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>		<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
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

### Injekce do arteriální linky

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému intervalu, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální nebo spinální anestezie/analgezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

- Při dávkování použitém k prevenci

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezii.

- Při dávkách používaných k léčbě

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin. Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu, heparin nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH), na benzylalkohol nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známými nebo s podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

Vzhledem k obsahu benzylalkoholu (viz bod 6.1) nesmí být enoxaparin sodný ve vícedávkové injekční lahvičce podáván novorozencům nebo předčasně narozeným dětem (viz body 4.4 a 4.6).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný anebo lepirudin).

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,



- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxe venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty. Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu, a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika krvácení při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení

může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním intravenózním/subkutánním podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytvoření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2).

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

#### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

#### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

#### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

#### Benzylalkohol

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3). Minimální množství benzylalkoholu, při němž se může objevit toxicita, není známo. Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let.

U pacientů s poškozením funkce jater nebo ledvin nebo u těhotných žen by měly být vysoké objemy léčivých přípravků obsahujících benzylalkohol používány s opatrností a pouze v případě nutnosti kvůli riziku akumulace benzylalkoholu a jeho toxicity (metabolická acidóza).

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v rozmezí doporučeného dávkování méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tedy je prakticky „bez sodíku“.

#### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Nedoporučované lékové kombinace

##### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

*Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*

- inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
- Dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

#### *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití.

Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že benzylalkohol může přestupovat přes placentu, doporučuje se používat přípravek, který neobsahuje benzylalkohol.

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Inhixa se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVT s pulmonální embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonální embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3násobek horní hranice normálu)

méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,

vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### *Poruchy kůže a podkoží*

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### *Celkové poruchy a reakce v místě podání*

časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### *Laboratorní a funkční vyšetření*

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích účinků

##### *Krvácení*

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<b>Velmi časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné:</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté:</b> <b>intrakraniální krvácení</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>:</b> <b>krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Vzácné:</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté:</b> <b>krvácení<sup>a</sup></b>  <b>Méně časté:</b> <b>intrakraniální krvácení</b> <b>retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>b</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>b</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Není známo:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Časté:</b> <b>trombocytóza<sup>b</sup></b> <b>trombocytopenie</b>  <b>Velmi vzácné:</b> <b>imunoalergická trombocytopenie</b>

<sup>b</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3).

Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

**4.9 Předávkování**

Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100

anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparínu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparínu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparínu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny. ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparínu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparínu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparínu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2násobek konkrétního času při maximu účinku.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

Ve dvojitě zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparínu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparínu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo jednou denně podkožně n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	6 (6,6)	18 (20,2)



celkové DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
proximální DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\*p hodnota oproti placebu =0,008

#p hodnota oproti placebu =0,537

V druhé dvojitě zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) podkožně, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně podkožně, nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparínu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparínu 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparínu 8 [6,1 %] oproti placebu 28 [21,4 %]; p=<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparínu a placebem.

#### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparínu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparínu (4 000 IU (40 mg) podkožně) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparínu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparínu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparínu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparínu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

#### *Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1 102 pacientů a 1 073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při subkutánním podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně, sodná sůl enoxaparínu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčení interní</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)

<b>pacienti během akutního onemocnění</b>			
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkové DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximální DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie

\* p hodnota oproti placebo = 0,0002

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 4 000 IU (40 mg).

#### Léčba DVT s PE nebo bez ní

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonální embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně, (ii) sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin podkožně nebo (iii) intravenózním bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparínu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparínu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparínu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika recurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně podkožně n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný intravenózní léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
•			

VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)

\*interval spolehlivosti 95 % pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:

- sodná sůl enoxaparínu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)
- sodná sůl enoxaparínu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparínu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatalní PE nebo fatalní krvácení související s úmrtím	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%)
*Všechna data s 95% CI							

### Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou intravenózní dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, tj. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelích účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových

podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukcí relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).  
Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání. Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100 %.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml ( $n=16$ ) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky, lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném subkutánním podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém intravenózním podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plasmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při subkutánním podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

#### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13týdenní studii toxicity, kde se podkožně podávala sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu podkožně i intravenózně potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků se subkutánními dávkami sodné soli enoxaparinu do 30 mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po subkutánním podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samic a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými přípravky.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika (pouze pro indikaci akutního STEMI)

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg / ml (0,9 %) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekce.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření a zředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

3 ml roztoku v uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s pryžovou zátkou a bílým plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Velikosti balení: 1 injekční lahvička s obsahem 3 ml.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podána s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1132/071

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016



Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá injekční lahvička obsahuje enoxaparinum natricum 50 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 500 mg) v 5 ml vody pro injekci.

Každý ml obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU (100 mg).

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí stěvní sliznice.

Pomocná látka (pomocné látky) se známými účinky

Benzylalkohol (75 mg v 5,0 ml)

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatická onemocnění) a sníženou pohyblivostí se zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolie).
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která pravděpodobně vyžaduje trombolytickou léčbu nebo operaci.
- Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

### Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučena dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7–10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučena dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxi až na 4 týdny.

### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně subkutánní injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat subkutánní injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg), nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulancii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulancii“ na konci bodu 4.2).

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky okruhu na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle, než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

*Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.
- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150–300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75–325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučená dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30 mg) podaná intravenózně plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně. Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných podkožně). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insulací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insulací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako intravenózní bolusová dávka.

Speciální populace

*Pediatrická populace*

*Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena*

*Starší pacienti*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční intravenózní bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných podkožně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) podkožně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodě „Porucha funkce ledvin“ a v bodě 4.4.

*Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

*Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

*Závažná porucha funkce ledvin*

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Dávkovací tabulka pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min):

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) podkožně jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózní bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez. úvodního intravenózního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

Vícedávková injekční lahvička Inhixa obsahuje benzylalkohol a nesmí se používat u novorozenců a předčasně narozených dětí (viz bod 4.3),

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává subkutánní injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, po které hned následuje subkutánní injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Při používání vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo její ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léčivého přípravku.

#### s.c. injekční technika

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou subkutánní injekcí.

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. V některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy je injekce kompletně aplikována. Po podání injekce nemá být místo podání masírováno.

*i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)*

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje subkutánní injekce.

Při intravenózní injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka.

Sodná sůl enoxaparinu se má podat do intravenózní linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po intravenózní aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

*Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky musí být odstříknut nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

*Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední subkutánní podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku.*

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podkožně podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Z infuzního vaku je třeba stříkačkou odebrat 30 ml roztoku a tento odebraný roztok zlikvidovat. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu je třeba vstříknout do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku by se měl jemně promíchat. Požadovaný objem naředěného roztoku by se měl nabrat do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím.

Objem roztoku, který má být po naředění podán do intravenózní linky v koncentraci 300 IU (3 mg)/ml.

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1 350	13,5	4,5

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
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

#### Injekce do arteriální linky

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

#### Přechod mezi sodnou solí enoxaparínu a antikoagulancii

##### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparínu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému intervalu, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparínu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparínu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

##### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparínu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### *Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci*

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální nebo spinální anestezie/analgezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

- *Při dávkování použitém k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin.

Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezii.

- *Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu, heparin nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH), na benzylalkohol nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známými nebo s podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

Vzhledem k obsahu benzylalkoholu (viz bod 6.1) nesmí být enoxaparin sodný ve vícedávkové injekční lahvičce podáván novorozencům nebo předčasně narozeným dětem (viz body 4.4 a 4.6).



#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivitě, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný anebo lepirudin).

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,
- těžká arteriální hypertenze,

- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxe venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty.

Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního trombotoplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu, a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezií nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být

odstraněn za 6 hodin po posledním intravenózním/subkutánním podání sodné soli enoxaparinu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparinu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparinu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparinu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparinu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

- Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2).
- Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

### Benzylalkohol

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3). Minimální množství benzylalkoholu, při němž se může objevit toxicita, není známo. Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let.

U pacientů s poškozením funkce jater nebo ledvin nebo u těhotných žen by měly být vysoké objemy léčivých přípravků obsahujících benzylalkohol používány s opatrností a pouze v případě nutnosti kvůli riziku akumulace benzylalkoholu a jeho toxicity (metabolická acidóza).

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v rozmezí doporučeného dávkování méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tedy je prakticky „bez sodíku“.

### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované lékové kombinace

#### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,

- jiná trombololytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

*Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*

- inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
- dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

#### *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití. Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že benzylalkohol může přestupovat přes placentu, doporučuje se používat přípravek, který neobsahuje benzylalkohol.

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Inhixa se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVT s pulmonální embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonální embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3násobek horní hranice normálu)  
méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,  
vzácné: cholestatické poškození jater\*

#### Poruchy kůže a podkoží

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

#### Poruchy i svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

#### Celkové poruchy a reakce v místě podání

časté: hematoma v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

#### Laboratorní a funkční vyšetření

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

#### Výpis vybraných nežádoucích účinků

##### Krvácení

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>: krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematoma, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematoma v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté:</b> trombocytóza <sup>B</sup>  <b>Časté:</b> trombocytopenie	<b>Méně časté:</b> trombocytopenie	<b>Velmi časté:</b> trombocytóza <sup>B</sup>  <b>Časté:</b> trombocytopenie	<b>Není známo:</b> trombocytopenie	<b>Méně časté:</b> trombocytopenie	<b>Časté:</b> trombocytóza <sup>B</sup> trombocytopenie  <b>Velmi vzácné:</b> imunoalergická trombocytopenie

<sup>B</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3).

Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.\*

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny, ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

#### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2násobek konkrétního času při maximu účinku.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### *Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci*

Ve dvojitě zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo jednou denně podkožně n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>celkové DVT (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>proximální DVT (%)</b>	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p hodnota oproti placebo =0,008

<sup>#</sup>p hodnota oproti placebo =0,537

V druhé dvojité zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) podkožně, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně podkožně nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů. Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %]; p=0,001) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1 %] oproti placebu 28 [21,4 %]; p=<0,001). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

#### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojité zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) podkožně) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placebo a 4,8 % (n=8) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu; p=0,02. Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

#### *Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility*

Ve dvojité zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk ≥75 let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání). Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při subkutánním podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčeni interní pacienti během akutního onemocnění</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
<b>celkové DVT (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
<b>proximální DVT (%)</b>	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie

\* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

#### *Léčba DVT s PE nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonální embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně, (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin podkožně nebo (iii) intravenózním bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně podkožně n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný intravenózní léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
•			

VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)

\*interval spolehlivosti 95 % pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:

- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)

sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými

trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální	48 (3,4%)	7 (1,6%)	35 (6,6%)	5 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,6%)	11 (2,6%)

krvácení související s úmrtím	(2,4%-4,3%)	(0,4%-2,7%)	(4,5%-8,7%)	(0,2%-2,3%)	-	(0%-7,8%)	(1,1%-4,1%)
*Všechna data s 95% CI							

### Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou intravenózní dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, tj. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelích účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným léčivým přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve

skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání.

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100 %.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky, lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném subkutánním podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

## Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

## Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

## Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

## Speciální skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

### *Hemodialýza*

Po jednorázovém intravenózním podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plazmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při subkutánním podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolytiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13týdenní studii toxicity, kde se podkožně podávala sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu podkožně a intravenózně potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků se subkutánními dávkami sodné soli enoxaparinu do 30 mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po subkutánním podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky..

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika (pouze pro indikaci akutního STEMI)

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg / ml (0,9 %) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být léčivý přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Naředený léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.



Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření a zředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5 ml roztoku v: uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu Is pryžovou zátkou a šedým plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Velikosti balení: 5 injekčních lahviček s obsahem 5 ml.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Sodná sůl enoxaparínu může být bezpečně podána roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1132/072

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje enoxaparinum natricum 100 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 1000 mg) v 10 ml vody pro injekci.

Každý ml obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU (100 mg).

Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí střešní sliznice.

Pomocná látka (pomocné látky) se známými účinky

Benzylalkohol (150 mg v 10,0 ml)

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých:

- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění.
- Prevence venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatická onemocnění) a sníženou pohyblivostí se zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolie.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která pravděpodobně vyžaduje trombolytickou léčbu nebo operaci.
- Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy
- Akutní koronární syndrom:
  - Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, která se užívá perorálně
  - Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem.

Individuální riziko tromboembolie pro pacienty je možné odhadnout pomocí validovaného modelu stratifikace rizika.

- U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2 000 IU (20 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně ve formě subkutánní injekce. Při chirurgických výkonech se středním rizikem se ukázalo jako účinné a bezpečné začít podávat sodnou sůl enoxaparinu 2000 IU (20 mg) před operací (2 hodiny před).
- U pacientů se středním rizikem je potřebné pokračovat v léčbě sodnou solí enoxaparinu minimálně 7–10 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Je potřeba pokračovat v profylaxi až do chvíle výrazného zlepšení snížené mobility.
- U pacientů s vysokým rizikem tromboembolie je doporučená dávka 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu jednou denně subkutánní injekcí se začátkem přednostně 12 hodin před operací. Pokud je potřeba dřívější předoperační profylaktické iniciace než 12 hodin (např. pacient s vysokým rizikem čekající na odloženou ortopedickou operaci), poslední injekce se nemá podat později než 12 hodin před operací a pokračovat 12 hodin po operaci.
  - U pacientů podrobujících se velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů.
  - U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxi až na 4 týdny.

#### Profylaxe venózní tromboembolie u interních pacientů

Doporučená dávka sodné soli enoxaparinu je 4 000 IU (40 mg) jednou denně subkutánní injekcí. Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje nejméně 6 až 14 dní bez ohledu na to, jak se pacient zotavuje (např. mobilita). Přínos léčby trvající déle než 14 dní se nepotvrdil.

#### Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE)

Sodná sůl enoxaparinu se může podávat subkutánní injekcí buď jednou denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg), nebo dvakrát denně 100 IU/kg (1 mg/kg).

Režim musí zvolit lékař na základě individuálního posouzení a vyhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Dávkovací režim 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně se má použít u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem rekurence VTE. U všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, symptomatickou PE, onkologickým onemocněním, rekurentním VTE nebo proximální trombózou (vena iliaca) se má použít dávkovací režim 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.

Léčba sodnou solí enoxaparinu se předepisuje průměrně na 10 dní. Léčbu perorálními antikoagulancii je třeba začít, když je to vhodné (viz „Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a perorálními antikoagulancii“ na konci bodu 4.2).

Při prodloužené léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním by lékaři měli pečlivě posoudit individuální tromboembolická rizika a rizika krvácení pacienta.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcemi po dobu 5 až 10 dnů, poté následuje 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu až 6 měsíců. Přínos kontinuální antikoagulační léčby by měl být přehodnocen po 6 měsících léčby.

#### Prevence tvorby trombů během hemodialýzy

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) sodné soli enoxaparinu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení se musí dávka snížit na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém cévním přístupu nebo na 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu.

Během dialýzy se má sodná sůl enoxaparinu zavést do arteriální linky okruhu na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle dostatečný pro 4hodinovou dialýzu, pokud se však zjistí přítomnost fibrinových prstenců, například při dialýze trvající déle, než je běžné, může se podat další dávka 50 IU až 100 IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů používajících sodnou sůl enoxaparinu k profylaxi nebo k léčbě v průběhu podávání hemodialýzy.

*Akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

- K léčbě nestabilní anginy a NSTEMI je doporučena dávka sodné soli enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin subkutánní injekcí podávanou v kombinaci s antiagregační léčbou. Léčbu je třeba podávat minimálně 2 dny a pokračovat v ní až do klinické stabilizace. Obvykle je délka léčby 2 až 8 dní.
- Všem pacientům se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou, pokud není kontraindikována, s počáteční nasycovací dávkou 150–300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou acetylsalicylovou) a udržovací dávkou 75–325 mg/den, která se podává dlouhodobě bez ohledu na strategii léčby.

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) je doporučena dávka sodné soli enoxaparinu jedna bolusová dávka 3000 IU (30 mg) podaná intravenózně plus dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně. Následně se podkožně podává dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin (s omezením maximálně na 10 000 IU (100 mg) na každou z prvních dvou dávek podaných podkožně). Současně se má podávat vhodná antiagregační léčba, jako je perorální podávání kyseliny acetylsalicylové (75 až 325 mg jednou denně) pokud není kontraindikována. Doporučuje se, aby léčba sodnou solí enoxaparinu trvala 8 dní nebo do té doby, než pacient přejde do ambulantní léčby, podle toho, co nastane dříve. Je-li sodná sůl enoxaparinu podávána spolu s trombolitikem (fibrin specifickým či fibrin nespecifickým), měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku  $\geq 75$  let je uvedeno v bodě „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před méně než osmi hodinami před insulací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána podkožně před více než osmi hodinami před insulací balónu, musí se podat dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu jako intravenózní bolusová dávka.

### Speciální populace

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

#### *Starší pacienti*

Pro všechny indikace kromě STEMI, u starších pacientů není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin (viz odstavec „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

K léčbě akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu u pacientů ve věku 75 a více let, se počáteční intravenózní bolusová dávka nesmí použít. Začněte dávkování subkutánní aplikací 75 IU/kg (0,75 mg/kg) každých 12 hodin (s omezením na maximum 7500 IU (75 mg) jen pro každou z prvních dvou dávek podaných podkožně, potom pro zbývající další dávky je doporučeno dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) podkožně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodě „Porucha funkce ledvin“ a v bodě 4.4.

#### *Porucha funkce jater:*

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje (viz body 5.1 a 5.2) a je třeba u nich postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)*

##### *Závažná porucha funkce ledvin*

Sodná sůl enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu  $<15$  ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

Dávkovací tabulka pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min):

Indikace	Dávkování
Prevence venózní tromboembolické choroby	2 000 IU (20 mg) podkožně jednou denně
Léčba DVT a PE	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy a NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně jednou denně
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku do 75 let)	1 x 3 000 IU (30 mg) intravenózní bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin
Léčba akutního STEMI (pacienti ve věku nad 75 let)	Bez. úvodního intravenózního bolusu, 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně a potom 100 IU/kg (1 mg/kg) tělesné hmotnosti podkožně každých 24 hodin

Úprava doporučené dávky se nevztahuje na indikaci týkající se hemodialýzy.

#### *Mírná a středně závažná porucha funkce ledvin.*

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

Vícedávková injekční lahvička Inhixa obsahuje benzylalkohol a nesmí se používat u novorozenců a předčasně narozených dětí (viz bod 4.3).

#### Způsob podání

Inhixa není určena k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat touto cestou.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k léčbě DVT a PE, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě nestabilní anginy a NSTEMI se sodná sůl enoxaparinu podává subkutánní injekcí

- Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, po které hned následuje subkutánní injekce.
- K prevenci tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy se podává do arteriální linky dialyzačního obvodu.

Při používání vícedávkových injekčních lahviček se doporučuje použít tuberkulinovou injekční stříkačku nebo její ekvivalent, aby se tím zabezpečilo, že bude do injekční stříkačky natáhnut správný objem léčivého přípravku.

#### s.c. injekční technika

Injekce sodné soli enoxaparinu se má podávat pacientovi přednostně v ležící poloze hlubokou subkutánní injekcí.

Při používání předplněné injekční stříkačky se před podáním injekce nemá odstříkávat vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku. Pokud je potřeba upravit množství léčivého přípravku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, k dosažení požadovaného množství použijte kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství zlikvidujte. V některých případech není možné dosáhnout přesné dávky kvůli kalibraci dílků na injekční stříkačce, v tu chvíli je potřeba objem zaokrouhlit na nejbližší hodnotu.

Injekce se má podat do levé a pravé anterolaterální nebo posterolaterální části břišní stěny.

Celá délka jehly se zavede kolmo do kožního záhybu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Kožní záhyb se nemá uvolnit do chvíle, kdy je injekce kompletně aplikována. Po podání injekce nemá být místo podání masírováno.

#### i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI)

Při akutním STEMI se léčba začíná jednou intravenózní bolusovou injekcí, za kterou ihned následuje subkutánní injekce.

Při intravenózní injekci se může použít buď vícedávková injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka.

Sodná sůl enoxaparinu se má podat do intravenózní linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léčivými přípravky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léčivými přípravky se musí vybraný intravenózní přístup před i po intravenózní aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku 5% glukózy ve vodě pro injekci na vyčištění přístupu pro léčivý přípravek. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

#### *Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)*

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky musí být odstříknut nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 3000 IU (30 mg) sodné soli enoxaparinu. Dávku 3000 IU (30 mg) lze pak podat přímo do intravenózní linky.

*Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední subkutánní podání sodné soli enoxaparinu více než 8 hodin před insuflací balónku.*

Pro pacienty léčené pro PCI se má podat dostatečný intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) a to tehdy, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podkožně podána před více než 8 hodinami před insuflací balónku.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 300 IU/ml (3 mg/ml).

K dosažení koncentrace 300 IU/ml (3 mg/ml) při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 6000 IU (60 mg) sodnou sůl enoxaparinu se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy ve vodě pro injekci) následujícím způsobem:

Z infuzního vaku je třeba stříkačkou odebrat 30 ml roztoku a tento odebraný roztok zlikvidovat. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 6000 IU (60 mg) sodné soli enoxaparinu je třeba vstříknout do vaku ke zbývajícím 20 ml roztoku. Obsah vaku by se měl jemně promíchat. Požadovaný objem naředěného roztoku by se měl nabrat do stříkačky určené k podání roztoku do intravenózní linky.

Po ukončení ředění lze vypočítat potřebný objem, který má být podán v injekci, pomocí následujícího vzorce: [objem naředěného roztoku (ml) = hmotnost pacienta (kg) x 0,1] nebo podle níže uvedené tabulky. Doporučuje se provádět ředění roztoku bezprostředně před použitím

Objem roztoku, který má být po naředění podán do intravenózní linky v koncentraci 300 IU (3 mg)/ml.

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1 350	13,5	4,5

<b>Hmotnost</b>	<b>Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>IU</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
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

### Injekce do arteriální linky

Injekce je podávána do arteriální linky dialyzačního obvodu pro prevenci tvorby trombu během hemodialýzy v mimotělním oběhu.

### Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antikoagulancii

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a antagonisty vitamínu K (VKA)*

Je nutné zintenzivnit klinické monitorování a laboratorní testy [protrombinový čas vyjádřený jako International Normalized Ratio (INR)] s cílem sledovat účinek VKA.

Vzhledem k časovému intervalu, než VKA dosáhne svého maximálního účinku, léčba sodnou solí enoxaparinu musí pokračovat v konstantní dávce tak dlouho, dokud je to nutné pro udržení INR v požadovaném terapeutickém rozsahu v dané indikaci ve dvou po sobě jdoucích testech.

U pacientů léčených VKA je potřebné léčbu VKA ukončit a první dávku sodné soli enoxaparinu podat tehdy, když INR poklesne pod terapeutický rozsah.

#### *Přechod mezi sodnou solí enoxaparinu a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC)*

U pacientů, kteří dostávají v současnosti sodnou sůl enoxaparinu, je potřebné ukončit tuto léčbu a začít s užíváním DOAC od 0 do 2 hodin před časem určeným původně k podání další dávky sodné soli enoxaparinu, dávkování DOAC se má použít tak, jak je uvedeno v jeho SPC.

U pacientů, kteří užívají v současnosti DOAC, se má první dávka sodné soli enoxaparinu podat v čase, kdy se původně měla podat další dávka DOAC.

#### Podání při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulantia v kontextu epidurální nebo spinální anestezie/analgezie nebo lumbální punkce, musí být prováděno důsledné neurologické monitorování kvůli riziku neuraxiálních hematomů (viz bod 4.4)

- *Při dávkování použitém k prevenci*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při profylaktickém dávkování a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 12 hodin.

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 12 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 24 hodin. Začít léčbu sodnou solí enoxaparinu v dávce 2 000 IU (20 mg) 2 hodiny před operací není kompatibilní s neuraxiální anestezii.

- *Při dávkách používaných k léčbě*

Mezi poslední injekcí sodné soli enoxaparinu při léčebných dávkách a zavedením jehly nebo katetru se musí zachovat časový interval bez punkce nejméně 24 hodin (viz bod 4.3).

Při kontinuálních technikách se má zachovat podobný posun nejméně 24 hodin před odstraněním katetru.

Pro pacienty s clearance kreatininu [15–30] ml/min je potřeba počítat se zdvojnásobením časového intervalu od punkce/zavedení katetru nebo odstranění katetru na nejméně 48 hodin.

Pacienti dostávající dávky dvakrát denně (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dvakrát denně nebo 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) mají vynechat druhou dávku sodné soli enoxaparinu kvůli umožnění dostatečného časového posunu pro zavedení nebo odstranění katetru.

Hladina anti-Xa je v těchto časových bodech stále ještě detekovatelná a toto posunutí negarantuje, že se zabrání vytvoření neuraxiálního hematomu.

Stejně je potřeba zvážit posunutí času podle podání sodné soli enoxaparinu o nejméně 4 hodiny po spinální/epidurální punkci nebo po odstranění katetru. Tento časový posun musí vycházet z vyhodnocení poměru prospěch – riziko s ohledem na riziko trombózy i krvácení v kontextu léčby a rizikových faktorů konkrétního pacienta.

### **4.3 Kontraindikace**

Sodná sůl enoxaparinu je kontraindikován u pacientů:

- hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu, heparin nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH), na benzylalkohol nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4);
- s aktivním klinicky signifikantním krvácením a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známými nebo s podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami;
- při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila v předcházejících 24 hodinách (viz. bod 4.4).

Vzhledem k obsahu benzylalkoholu (viz bod 6.1) nesmí být enoxaparin sodný ve vícedávkové injekční lahvičce podáván novorozencům nebo předčasně narozeným dětem (viz body 4.4 a 4.6).



#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

Nízkomolekulární hepariny (LMWHs) jsou biologická léčiva. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Obecně

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou solí sodné soli enoxaparinu. Tyto léky se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkou a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinové aktivity, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

##### Anamnéza HIT (>100 dní)

Používání sodné soli enoxaparinu u pacientů s anamnézou imunitou zprostředkované HIT za posledních 100 dní nebo při přítomnosti cirkulujících protilátek je kontraindikováno (viz bod 4.3). Cirkulující protilátky mohou přetrvávat několik let.

U pacientů s anamnézou (>100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. V takovémto případě je možné rozhodnout o použití sodné soli enoxaparinu jen po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení možnosti neheparinové alternativní léčby (např. danaparoid sodný anebo lepirudin).

##### Monitorování počtu trombocytů

U onkologických pacientů s počtem krevních destiček pod 80 G/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pečlivé sledování.

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby sodnou solí enoxaparinu.

Riziko HIT je vyšší u pacientů po operaci a nejvíce po operaci srdce a u onkologických pacientů. Proto se doporučuje změřit počet trombocytů na začátku léčby sodnou solí enoxaparinu a potom měřit pravidelně v průběhu léčby.

Pokud existují klinické příznaky připomínající HIT (nová epizoda arteriálního a/nebo venózního tromboembolizmu, bolestivé kožní léze v místě injekce, alergické nebo anafylaktické reakce na léčbu), je potřeba změřit počet trombocytů. Pacienti musí být informováni, že takové příznaky se mohou objevit a v takovém případě musí informovat svého lékaře.

V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou solí enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu.

##### Krvácení

Stejně jako při jiných antikoagulanciích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení, jako je například:

- Porucha hemostázy,
- peptický vřed v anamnéze,
- nedávno prodělaná ischemická cévní mozková příhoda,

- těžká arteriální hypertenze,
- nedávná diabetická retinopatie,
- neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon,
- souběžně podávané léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.5).

### Laboratorní vyšetření

Při podávání v dávkách za účelem profylaxe venózní tromboembolie neovlivňuje sodná sůl enoxaparinu signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na agregaci trombocytů ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na trombocyty. Při použití vyšších dávek se může vyskytnout prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) či aktivovaného času koagulace (ACT). Toto prodloužení a zvýšený antitrombotický účinek však nejsou v lineárním vztahu, a proto nejsou vhodné k monitoraci aktivity sodné soli enoxaparinu.

### Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce

Spinální/epidurální anestezie nebo lumbální punkce se nesmí dělat v průběhu 24 hodin od podání sodné soli enoxaparinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.3).

Při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a spinální/epidurální anestezie nebo spinální punkci byly hlášeny případy neuroaxiálních hematomů, které vedly k dlouhodobému nebo trvalému ochrnutí. Tyto případy jsou výjimečné při dávce 4 000 anti-Xa IU (40 mg) podkožně 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, traumatických nebo opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Ke snížení rizika krvácení při souběžném použití sodné soli enoxaparinu a epidurální/spinální anestezii nebo analgezii nebo spinální punkci, je potřebné vzít v úvahu farmakokinetický profil sodné soli enoxaparinu (viz bod 5.2). Zavedení a odstranění katetru nebo lumbální punkce je nejvhodnější provést v době, kdy je antikoagulační aktivita sodné soli enoxaparinu nízká, přesné načasování pro dosažení dostatečně nízké antikoagulační aktivity u konkrétního pacienta však není známo. U pacientů s clearance kreatininu [15 až 30 ml/min] je potřebné zvažovat i další okolnosti, protože eliminace sodné soli enoxaparinu trvá déle (viz bod 4.2).

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/spinální anestezie nebo analgezie, lumbální punkce, musí být prováděno časté monitorování, aby se zaznamenaly veškeré známky a příznaky neurologické poruchy, jako například bolesti zad v bederní oblasti páteře, senzorické a motorické poruchy (z necitlivění nebo slabost dolních končetin), porucha funkce střeva nebo močového měchýře. Pacienty je třeba poučit, aby ihned informovali svého lékaře, pokud zaznamenají některé z výše zmíněných znaků a příznaků. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese, i přesto, že tato léčba nemusí zabránit nebo zvrátit neurologické následky.

### Nekróza kůže / kožní vaskulitida

Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit.

### Perkutánní koronární revaskularizace

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vyjmutí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q (NSTEMI) infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI), důsledně dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. V případě použití uzavírajícího zařízení

může být sheat odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheat by měl být odstraněn za 6 hodin po posledním intravenózním/subkutánním podání sodné soli enoxaparínu. Pokud by měla léčba sodnou solí enoxaparínu pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po odstranění sheatu. V místě výkonu mají být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

### Akutní infekční endokarditida

U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparínu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika.

### Umělá srdeční mechanická chlopeň

Používání sodné soli enoxaparínu u pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparínu za účelem tromboprolaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Nejasné okolnosti, včetně základního onemocnění a nedostatečných klinických údajů, omezují zhodnocení těchto případů. Některé z těchto případů byly těhotné ženy, u kterých trombóza způsobila smrt matky i plodu.

### Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní

Používání sodné soli enoxaparínu u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní za účelem tromboprolaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. V klinické studii s těhotnými ženami s umělou mechanickou chlopní, kde se podávala sodná sůl enoxaparínu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně za účelem snížení rizika tromboembolie, došlo ve 2 z 8 žen k tvorbě krevních sraženin, kteréablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podávala profylakticky sodná sůl enoxaparínu, zaznamenaly ojedinělé případy trombózy chlopně. Těhotné ženy s umělou mechanickou srdeční chlopní mohou být vystaveny vyššímu riziku tromboembolie.

### Starší pacienti

Při podávání profylaktických dávek se nepozorovala zvýšená tendence ke krvácení. Starší pacienti (hlavně 80 a více let) mohou být při podávání terapeutických dávek sodné soli enoxaparínu vystaveni vyššímu riziku komplikací s krvácením. Doporučuje se proto pečlivé klinické sledování a u pacientů starších 75 let léčených na STEMI je možné zvážit snížení dávky (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

- Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparínu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity (viz body 4.2 a 5.2).
- Sodná sůl enoxaparínu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku sodné soli enoxaparínu, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů (viz bod 4.2).

Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost při používání sodné soli enoxaparinu, a to kvůli zvýšenému potenciálu krvácení. Úprava dávky na základě monitorování hladiny anti-Xa není spolehlivá u pacientů s cirhózou jater a nedoporučuje se (viz bod 5.2).

#### Nízká hmotnost

Pacienti s nízkou hmotností (ženy < 45 kg, muži < 57 kg) jsou při podávání profylaktických dávek sodné soli enoxaparinu (neupravených podle hmotnosti pacienta) vystaveni vyššímu účinku léku, to může vést k vyššímu riziku krvácení. Proto se doporučuje pečlivé sledování takových pacientů (viz bod 5.2).

#### Obézní pacienti

Obézní pacienti mají vyšší riziko tromboembolizmu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) nebyla úplně stanovena a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolizmu.

#### Hyperkalemie

Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii (viz bod 4.8), zejména u pacientů s diabetem mellitus, chronickým selháním ledvin, preexistující metabolickou acidózou, pacientů užívajících léky, o kterých víme, že zvyšují hladinu draslíku (viz bod 4.5). Je potřeba pravidelně monitorovat plazmatickou hladinu draslíku, zejména u rizikových pacientů.

#### Benzylalkohol

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3). Minimální množství benzylalkoholu, při němž se může objevit toxicita, není známo. Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let.

U pacientů s poškozením funkce jater nebo ledvin nebo u těhotných žen by měly být vysoké objemy léčivých přípravků obsahujících benzylalkohol používány s opatrností a pouze v případě nutnosti kvůli riziku akumulace benzylalkoholu a jeho toxicity (metabolická acidóza).

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v rozmezí doporučeného dávkování méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tedy je prakticky „bez sodíku“.

#### Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) s neznámou četností výskytu. Pacienti mají být během předepisování informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni pro kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, enoxaparin má být okamžitě vysazen a má být zvážena (dle potřeby) alternativní léčba.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Nedoporučované lékové kombinace

##### Léky ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4)

Před začátkem terapie sodnou solí enoxaparinu se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované. Pokud je kombinované použití indikované, je nezbytné při používání sodné soli enoxaparinu pečlivě příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenektepláza, urokináza) a antikoagulancia (viz bod 4.2).

#### Lékové kombinace vyžadující opatrnost

S opatrností je možné souběžně se sodnou solí enoxaparinu podávat tyto léky:

*Jiné léky ovlivňující hemostázu, jako jsou:*

- inhibitory agregace trombocytů včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako antiagregační lék (v dávce na kardioprotekci), klopidogrel, tiklopidin a antagonisty glykoproteinu IIb/IIIa indikované při akutním koronárním syndromu, kvůli riziku krvácení,
- Dextran 40,
- systémové glukokortikoidy.

#### *Léky zvyšující hladinu draslíku*

léky zvyšující sérovou hladinu draslíku se mohou požívat souběžně se sodnou solí enoxaparinu při pečlivém klinickém a laboratorním monitorování (viz body 4.4 a 4.8).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U lidí nejsou důkazy o průchodu sodné soli enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství. O prvním trimestru nejsou k dispozici žádné informace.

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity (viz bod 5.3). Zároveň také ukázaly, že přechod sodné soli enoxaparinu přes placentu je minimální.

Sodnou sůl enoxaparinu je možné používat během těhotenství jen, pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití. Ženy, které dostávají sodnou sůl enoxaparinu během těhotenství, je potřeba pečlivě monitorovat, pokud jde o projevy krvácení nebo výrazné antikoagulace a upozornit je na riziko krvácení. Podle celkových údajů u těhotných žen neexistuje důkaz zvýšeného rizika krvácení, trombocytopenie nebo osteoporózy v porovnání s rizikem pozorovaným u žen, které nejsou těhotné, kromě rizika, které bylo pozorováno u těhotných žen s umělou srdeční chlopní (viz bod 4.4).

Pokud se plánuje epidurální anestezie, doporučuje se nejdříve ukončit léčbu sodnou solí enoxaparinu (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že benzylalkohol může přestupovat přes placentu, doporučuje se používat přípravek, který neobsahuje benzylalkohol.

### Kojení

Není známo, zda se nezměněná sodná sůl enoxaparinu vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů během kojení je hladina sodné soli enoxaparinu nebo metabolitů v mléku velmi nízká. Perorální absorpce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. INHIXA se může používat během kojení.

### Fertilita

Neexistují klinické údaje související s enoxapariem sodným týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a

obsluhovat stroje

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Sodná sůl enoxaparinu byla hodnocena u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe DVT po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe DVT u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby DVT s pulmonální embolií nebo bez plicní embolie, 1578 případů léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu a 10176 případů léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI).

Režim podávání sodné soli enoxaparinu v těchto klinických studiích byl různý v závislosti na indikacích. Dávka sodné soli enoxaparinu v profylaxi DVT po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) podkožně jednou denně. V léčbě hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis, zkr. DVT) s pulmonální embolií (zkr. PE) nebo bez plicní embolie, dostávali pacienti buď dávku 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podkožně jednou denně. V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin a v klinické studii léčby akutního infarktu myokardu s ST-elevací (STEMI) byl dávkovací režim sodné soli enoxaparinu bolus 3 000 IU (30 mg) intravenózně a následně 100 IU/kg (1 mg/kg) podkožně každých 12 hodin.

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky krvácení, trombocytopenie a trombóza (viz bod 4.4 a „Výpis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnostní profil enoxaparinu u prodloužené léčby DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný jeho bezpečnostnímu profilu u léčby DVT a PE.

V souvislosti s léčbou enoxaparinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků

Další nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a které byly hlášené po uvedení léku na trh (\* znamená reakce ze zkušenosti po uvedení léku na trh) jsou podrobněji uvedeny níže. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

časté: krvácení, hemoragická anémie\*, trombocytopenie, trombocytóza

vzácné: eozinofilie\*

vzácné: případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou, u některých byla trombóza komplikovaná orgánovým infarktem nebo ischemií končetiny (viz bod 4.4).

#### *Poruchy imunitního systému*

časté: alergická reakce

vzácné: anafylaktické reakce včetně šoku\*

#### *Poruchy nervového systému*

časté: bolest hlavy\*

#### *Poruchy cév*

vzácné: spinální hematom\* (nebo neuraxiální hematom). Tyto reakce mají za následek různé stupně neurologického poškození včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4)

### Poruchy jater a žlučových cest

velmi časté: zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3násobek horní hranice normálu)  
méně časté: hepatocelulární poškození jater\*,  
vzácné: cholestatické poškození jater\*

### Poruchy kůže a podkoží

časté: kopřivka, pruritus, erytém

méně časté: bulózní dermatitida

vzácné: alopecie\*

vzácné: kožní vaskulitida\*, kožní nekróza\* obvykle se vyskytuje v místě vpichu injekce (předchází jí obvykle purpura nebo erytematózní plaky, infiltrované a bolestivé).

Uzlíky (zatvrdliny) v místě injekce (zánětlivé uzlíky, které nebyly cystickým obalem enoxaparinu).

Vymizí v průběhu několika dní a není třeba přerušovat léčbu.

není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

vzácné: osteoporóza\* po dlouhodobé léčbě (více než 3 měsíce).

### Celkové poruchy a reakce v místě podání

časté: hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce (jako je edém, krvácení, hypersenzitivita, zánět, zhrubnutí, bolest nebo reakce)

méně časté: lokální podráždění, kožní nekróza v místě vpichu injekce

### Laboratorní a funkční vyšetření

vzácné: hyperkalemie\*(viz body 4.4 a 4.5)

### Výpis vybraných nežádoucích účinků

#### Krvácení

Zahrnovalo velké krvácení, hlášené nejvýše u 4,2 % pacientů (chirurgičtí pacienti). Některé z těchto případů byly fatální. Krvácivé komplikace byly považovány za velké, (1) pokud krvácení zapříčinilo významnou klinickou příhodu, nebo (2) pokud bylo provázeno poklesem hemoglobinu o  $\geq 2$  g/dl nebo transfuzí 2 nebo více jednotek krevních produktů. Retroperitoneální a intrakraniální krvácení bylo vždy považováno za velké.

Podobně jako při podávání jiných antikoagulancií, se může v přítomnosti přidružených rizikových faktorů jako jsou organická poškození s tendencí ke krvácení, invazivní zákroky nebo používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu, vyskytnout krvácení (viz bod 4.4 a 4.5).

Třídy orgánových systémů	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodoužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté<sup>b</sup>: krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Vzácné: retroperitoneální krvácení</b>	<b>Časté: krvácení<sup>a</sup></b> <b>Méně časté: intrakraniální krvácení retroperitoneální krvácení</b>

<sup>a</sup>: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

<sup>b</sup>: četnost založená na retrospektivní studii registru zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

*Trombocytopenie a trombocytóza (viz bod 4.4 Monitorování počtu trombocytů)*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u nechirurgických pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Prodloužená léčba DVT a PE u pacientů s aktivním	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Velmi časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b>  <b>Časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Není známo:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Méně časté:</b> <b>trombocytopenie</b>	<b>Časté:</b> <b>trombocytóza<sup>β</sup></b> <b>trombocytopenie</b>  <b>Velmi vzácné:</b> <b>imunoalergická trombocytopenie</b>

<sup>β</sup>: vzestup krevních destiček > 400 x 10<sup>9</sup>/l

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sodné soli enoxaparinu u dětí nebyla stanovena (viz bod 4.2).

U intravenózního podávání benzylalkoholu byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a úmrtí u novorozenců („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) (viz bod 4.3).

Benzylalkohol může také kvůli zvýšenému riziku akumulace způsobit toxické reakce u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.\*

## 4.9 Předávkování

### Známky a příznaky

Náhodné předávkování sodnou solí enoxaparinu po intravenózním, mimotělním či subkutánním podání může vést ke krvácivým komplikacím. Po perorálním podání, dokonce i vysokých dávek, není pravděpodobné, že by se sodná sůl enoxaparinu absorbovala.

### Léčba

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na podané dávce sodné soli enoxaparinu, přičemž 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu, pokud byla sodná sůl enoxaparinu podána během 8 předchozích hodin. Jestliže byla sodná sůl enoxaparinu podána před více než 8 hodinami nebo je nutná druhá dávka protaminu, aplikuje se infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) sodné soli enoxaparinu (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce sodné soli enoxaparinu se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek sodné soli enoxaparinu (maximálně kolem 60 %) (viz Souhrn charakteristických vlastností solí protaminu).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti



Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny, ATC kód: B01AB05

Inhixa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

### Farmakodynamické účinky

Sodná sůl enoxaparinu je nízkomolekulární heparin, který má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů, ve kterém jsou odděleny antitrombotické a antikoagulační aktivity standardního heparinu. Léčivou látkou je sodná sůl.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg) s poměrem 3,6. Tyto antikoagulační aktivity jsou zprostředkovány antitrombinem III (ATIII), což u lidí vede k antitrombotickým účinkům.

Kromě anti-Xa/IIa aktivity byly u zdravých subjektů, pacientů i neklinických modelů zjištěny další antikoagulační a antiflogistické vlastnosti sodné soli enoxaparinu. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního inhibitora cesty tkáňového faktoru (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) a snížené uvolňování von Willebrandova faktoru (vWF) z vaskulárního endotelu do krevního oběhu. Je známo, že tyto faktory přispívají k celkovému antitrombotickému účinku sodné soli enoxaparinu.

V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně aPTT. Když se používá s kurativním záměrem, aPTT se může prodloužit o 1,5-2,2násobek konkrétního času při maximu účinku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence venózní tromboembolické choroby spojená s operací

##### Prodloužená profylaxe VTE po ortopedické operaci

Ve dvojitě zaslepené studii prodloužené profylaxe pacientů podrobujících se operaci s náhradou kyčelního kloubu, 179 pacientů, kteří nebyli léčeni na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku podkožně 4 000 IU (40 mg) sodné soli enoxaparinu, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli randomizováni do dvou režimů, buď 4 000 IU (40 mg) (n=90) jednou denně podkožně, anebo placebo (n=89) na 3 týdny. Výskyt DVT během prodloužené profylaxe byl statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu ve srovnání s placebem, nebyla hlášena žádná PE. Nevyskytlo se žádné krvácení.

Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo jednou denně podkožně n (%)</b>
<b>Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí</b>	90 (100)	89 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>celkové DVT (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>proximální DVT (%)</b>	5 (5,6)#	7 (8,8)

\*p hodnota oproti placebu =0,008

#p hodnota oproti placebu =0,537

V druhé dvojitě zaslepené studii bylo 262 pacientů bez VTE onemocnění, kteří se podrobili operaci s náhradou kyčelního kloubu, léčeni během hospitalizace na začátku sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) podkožně, po vyčerpání předepsané délky léčby (post-discharge regimen) byli léčeni sodnou solí 4 000 IU (40 mg) (n=131) jednou denně podkožně nebo placebem (n=131) po dobu tří týdnů.

Podobně jako v první studii byl výskyt VTE během prodloužené profylaxe statisticky významně nižší ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s placebem, a to i pro VTE celkové (sodná sůl enoxaparinu 21 [16 %] oproti placebu 45 [34,4 %];  $p=0,001$ ) i pro DVT (sodná sůl enoxaparinu 8 [6,1 %] oproti placebu 28 [21,4 %];  $p<0,001$ ). Pokud jde o velké krvácení, nezjistil se žádný rozdíl mezi skupinami se sodnou solí enoxaparinu a placebem.

#### *Prodloužená profylaxe DVT po onkologické operaci*

Dvojitě zaslepená, multicentrická klinická studie porovnávala bezpečnost a účinnost čtyřtýdenního a jednotýdenního režimu profylaktického podávání sodné soli enoxaparinu u 332 pacientů, kteří se podrobili elektivní operaci z důvodu nádoru v břišní nebo pánevní oblasti. Pacienti dostávali sodnou sůl enoxaparinu (4 000 IU (40 mg) podkožně) denně po dobu 6 až 10 dní a byli náhodně zařazeni k léčbě sodnou solí enoxaparinu nebo placebem pro dalších 21 dní. Bilaterální venografie se provedla mezi 25. a 31. dnem nebo i dříve, pokud se vyskytly příznaky venózního tromboembolismu. Pacienti byli poté 3 měsíce sledováni. Profylaxe sodnou solí enoxaparinu během 4 týdnů po operaci z důvodu rakoviny v břišní nebo pánevní oblasti statisticky výrazně snížila výskyt venograficky prokázané trombózy v porovnání s profylaxí sodnou solí enoxaparinu během jednoho týdne. Poměr venózního tromboembolismu na konci zaslepené fáze studie byl 12,0 % ( $n=20$ ) ve skupině placebo a 4,8 % ( $n=8$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu;  $p=0,02$ . Tento rozdíl přetrvával tři měsíce [13,8 % vs. 5,5 % ( $n=23$  vs. 9),  $p=0,01$ ]. Pokud jde o poměr krvácení nebo jiných komplikací během zaslepené nebo sledovací fáze, nebyly žádné rozdíly.

#### Prevence venózní tromboembolické choroby u interních pacientů s akutním onemocněním, kde se očekává omezení mobility

Ve dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami se porovnávala sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně s placebem v prevenci DVT u interních pacientů s těžkým omezením mobility během akutního omezení (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za  $\leq 3$  dny). Tato studie shrnovala pacienty se srdečním selháním (NYHA třída III nebo IV); akutním respiračním selháním nebo komplikovanou chronickou respirační insuficiencí a akutní infekcí nebo akutním revmatem; pokud je to spojeno alespoň s jedním VTE rizikovým faktorem (věk  $\geq 75$  let, rakovina, předcházející VTE, obezita, cévní varixy, hormonální léčba a chronické srdeční nebo respirační selhání).

Celkově bylo ve studii zařazeno 1102 pacientů a 1073 pacientů bylo léčených. Léčba pokračovala po dobu 6 až 14 dní (průměrné trvání léčby 7 dní). Při subkutánním podávání dávky 4 000 IU (40 mg) jednou denně sodná sůl enoxaparinu statisticky významně snížila výskyt VTE v porovnání s placebem. Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>placebo n (%)</b>
<b>všichni léčeni interní pacienti během akutního onemocnění</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
celkové DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
proximální DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = venózní tromboembolické události, které zahrnovaly DVT, PE a smrt z důvodu tromboembolie

\* p hodnota oproti placebu = 0,0002

Přibližně 3 měsíce po zařazení zůstával výskyt VTE statisticky významně nižší ve skupině léčené sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) v porovnání se skupinou léčených placebem. Výskyt krvácení celkově byl 8,6 % a výskyt velkého krvácení 1,1 % ve skupině placebo, 11,7 % a 0,3 % ve

skupině se sodnou solí enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) a 12,6 % a 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg).

#### *Léčba DVT s PE nebo bez ní*

V multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 900 pacientů s akutní DVT dolní končetiny a s pulmonální embolií nebo bez ní randomizováno na hospitalizovanou léčbu buď (i) sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně, (ii) sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin podkožně nebo (iii) intravenózním bolusem heparinu (5 000 IU), po kterém následovala kontinuální infuze (podávaná s cílem dosáhnout aPTT 55 až 85 sekund. Celkově bylo ve studii randomizováno 900 pacientů a všichni byli léčeni. Všichni pacienti dostávali i léčbu warfarinem sodným (dávka byla upravena podle protrombinového času s cílem dosáhnout INR 2,0 až 3,0) se začátkem v průběhu 72 hodin od začátku léčby sodnou solí enoxaparinu nebo standardní léčby heparinem a pokračování během 90 dní. Sodná sůl enoxaparinu nebo standardní léčba heparinem se podávala minimálně 5 dní, do dosažení hodnoty INR warfarinu sodného. Oba režimy se sodnou solí enoxaparinu byly rovnocenné jako standardní heparinová léčba, pokud jde o snížení rizika rekurence venózního tromboembolizmu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	<b>sodná sůl enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně podkožně n (%)</b>	<b>sodná sůl enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně podkožně n (%)</b>	<b>heparin aPTT upravovaný intravenózní léčbou n (%)</b>
<b>všichni léčeni pacienti s DVT s PE nebo bez něj</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>celkové VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• jen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• proximální DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
•			

VTE = venózní tromboembolická událost (DVT a/nebo PE)

\*interval spolehlivosti 95 % pro rozdíly v léčbě celkové VTE byly:

- sodná sůl enoxaparinu jednou denně oproti heparinu (-3,0 až 3,5)
- sodná sůl enoxaparinu každých 12 hodin oproti heparinu (-4,2 až 1,7).

Velké krvácení bylo 1,7 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c., 1,3 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně a 2,1 % ve skupině s heparinem.

#### *Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním.*

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů se hlášené četnosti rekurentní VTE u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců zdají být srovnatelné s četnostmi u warfarinu.

Účinnost v reálném životě byla hodnocena v souboru 4 451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním z mezinárodního registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3 526 pacientů dostávalo enoxaparin s.c po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo s.c. tinzaparin nebo dalteparin. Mezi 3 526 pacienty, kteří dostávali léčbu enoxaparinem, bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně jako úvodní terapie a prodlouženou léčbou až na 6 měsíců (jednou denně samostatně), 1 854 pacientů dostávalo úvodní režim 1,0 mg/kg dvakrát

denně a prodlouženou léčbu do 6 měsíců (dvakrát denně samostatně) a 687 pacientů dostávalo 1,0 mg/kg dvakrát denně jako počáteční léčbu, následovanou 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát denně-jednou denně) jako prodlouženou léčbu až na 6 měsíců. Průměrná a střední doba trvání léčby do změny režimu byla 17 dní, respektive 8 dní. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl žádný významný rozdíl v míře rekurence VTE (viz tabulka), přičemž enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium inferiority 1,5 (HR upraveno o relevantní kovariáty 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika závažného (fatálního nebo nefatálního) krvácení a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka).

**Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT**

Výsledek	Enoxaparin n=3526	Ostatní nízkomolekulární hepariny (LMWH) n=925	Upravené poměry rizik enoxaparin / jiné LMWH [interval spolehlivosti 95%]
VTE rekurence	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Závažné krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Nezávažné krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Celkových úmrtí	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

Níže je uveden přehled výsledků podle léčebného režimu použitého ve studii RIETECAT u pacientů po ukončení šestiměsíční léčby:

**Tabulka. 6měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6měsíční léčbu, v různých režimech**

Výsledek N (%) (95% CI)	Enoxapa rin všechny režimy	Enoxaparin všechny režimy					LMWHs registrová ny v EU
		Enoxapa rin jednou denně	Enoxapa rin dvakrát denně	Enoxapa rin dvakrát denně až jednou denně	Enoxapar in jednou denně až dvakrát denně	Enoxapar in ve více než jednom režimu léčby	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rekurence 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 krvácení (fatální nebo nefatální)	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 krvácení	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%)
Všechny příčiny úmrtí	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%)
Fatální PE nebo fatální krvácení související s úmrtím	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%)

\*Všechna data s 95% CI

### Léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST

V rozsáhlé multicentrické studii bylo zařazeno 3 171 pacientů v akutní fázi nestabilní anginy pectoris nebo non-Q infarktu myokardu, byli randomizováni do dvou skupin tak, že pacienti v jedné skupině dostávali spolu s kyselinou acetylsalicylovou (100 až 325 mg jednou denně) buď subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin nebo intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT. Pacienti museli být hospitalizováni minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledováni po dobu 30 dní. Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s heparinem statisticky významně snížila kombinovaný výskyt anginy pectoris, infarktu myokardu a smrti s poklesem 19,8 až 16,6 % (redukce relativního rizika 16,2 %) v den 14. Tato redukce v kombinovaném výskytu přetrvávala po 30 dnech (od 23,3 do 19,8 %; redukce relativního rizika 15 %).

Pokud jde o velké krvácení, nebyly zjištěny žádné rozdíly, i přes to, že v krvácení v místě vpichu subkutánní injekce bylo častější.

### Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST-segmentu

V rozsáhlé multicentrické studii bylo 20 479 pacientů se STEMI vhodných na fibrinolytickou léčbu randomizovaných do dvou skupin; v jedné skupině dostali sodnou sůl enoxaparinu jako jednu bolusovou intravenózní dávku 3000 IU (30 mg) plus subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a následně každých 12 hodin subkutánní injekci sodné soli enoxaparinu v dávce 100 IU/kg (1,0 mg/kg) a ve druhé skupině dostávali intravenózně nefrakcionovaný heparin upravený podle aPTT po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli také léčeni kyselinou acetylsalicylovou po dobu minimálně 30 dní. Strategie dávkování sodné soli enoxaparinu byla přizpůsobena pro pacienty se závažně zhoršenou funkcí ledvin a u starších pacientů ve věku nad 75 let. Subkutánní injekce sodné soli enoxaparinu se podávaly do té doby, než byl pacient propuštěn z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dní (podle toho, k čemu došlo dříve).

4716 pacientů se podrobilo perkutánní koronární intervenci, přičemž dostávali antitrombotickou podpůrnou léčbu hodnocenými léčivými přípravky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanový v předcházejících studiích, tj. žádné další dávkování, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo méně než 8 hodin; intravenózní bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) sodné soli enoxaparinu, pokud od posledního subkutánního podání do insuflace balónu uplynulo více než 8 hodin.

Sodná sůl enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem statisticky významně snížil výskyt primárního endpointu – smrti z jakékoliv příčiny nebo opakovaný infarkt myokardu v prvních 30 dnech po randomizaci [9,9 % ve skupině se sodnou solí enoxaparinu v porovnání s 12,0 % ve skupině s nefrakcionovaným heparinem] při redukci relativního rizika 17 % ( $p < 0,001$ ). Benefity léčby sodnou solí enoxaparinu (zjevné ve více ukazatelích účinnosti) se objevily už za 48 hodin, kdy redukce relativního rizika re-infarktu myokardu byla 35 % v porovnání s léčbou nefrakcionovaným heparinem ( $p < 0,001$ ). Benefit sodné soli enoxaparinu v primárním ukazateli byl konzistentní v rámci klíčových podskupin i v rámci věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předcházejícího infarktu myokardu, typu použitého fibrinolytika a času do léčby hodnoceným přípravkem. Zjistil se statisticky významný benefit léčby sodnou solí enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem u pacientů, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci v průběhu 30 dní po randomizaci (23% redukce relativního rizika) nebo kteří byli léčeni konzervativně (farmakologicky) (15% redukce relativního rizika,  $p = 0,27$  pro interakci). Výskyt sdruženého ukazatele, kterým bylo úmrtí, re-infarkt nebo intrakraniální hemoragie na 30. den (měřeno jako čistý klinický benefit) byl statisticky významně nižší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (10,1 %) v porovnání s heparinem (12,2 %), to představuje 17% redukci relativního rizika v přínos léčby sodnou solí enoxaparinu. Výskyt velkého krvácení po 30 dnech byl statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině se sodnou solí enoxaparinu (2,1 %) oproti skupině s heparinem (1,4 %). Vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení byl podobný v obou skupinách (0,8 % se sodnou solí enoxaparinu oproti 0,7 % s heparinem).

Prospěšný účinek sodné soli enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dní se zachoval po dobu 12 měsíců.

### Porucha funkce jater

Podle literárních údajů se používání sodné soli enoxaparinu v dávce 4 000 IU (40 mg) u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída B-C) zdá být v prevenci trombózy portálové žíly bezpečné a účinné. Třeba podotknout, že literární studie mohou mít určitá omezení. U pacientů s poruchou funkce jater je potřebná opatrnost, protože tito pacienti mají vyšší potenciál krvácení (viz bod 4.4) a u pacientů s cirhózou (Child-Pugh třída A, B, C) se žádné studie týkající se formálního stanovení dávky neuskutečnily.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecná charakteristika

Farmakokinetické parametry sodné soli enoxaparinu byly studovány především ve vztahu k časovému průběhu plazmatické anti-Xa a anti-IIa aktivity, a to v doporučených dávkách po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním a po jednorázovém intravenózním podání. Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost sodné soli enoxaparinu po jeho subkutánní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízka 100 %.

Mohou se použít různé dávky, formy a dávkovací režimy.

Průměrné maximální plazmatické anti-Xa aktivity je dosaženo za 3 až 5 hodin po subkutánní aplikaci a dosahuje přibližně 0,2; 0,4 a 1,0 a 1,3 IU/ml po jednorázové subkutánní aplikaci dávky 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg a 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) v uvedeném pořadí.

Intravenózní bolusová dávka 3000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná podkožně každých 12 hodin, poskytuje počáteční vrchol hladiny faktoru anti-Xa 1,16 IU/ml (n=16) a průměrná expozice odpovídá 88 % hladiny ve stabilizovaném stavu. Stabilizovaného stavu se dosahuje druhý den léčby.

Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU (40 mg) jednou denně a 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně je ustáleného stavu dosaženo 3.- 4. den při průměrné expozici o 65 % vyšší než po jednotlivé dávce a je dosaženo maximální plazmatické hladiny asi 1,2 IU/ml a minimální plazmatické hladiny 0,52 IU/ml.

Injekční objem a koncentrace dávky v rozmezí 100-200 mg/ml nemá vliv na farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

Farmakokinetika sodné soli enoxaparinu je po podání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky, lineární. Proměnlivost v rámci organismu nebo mezi více pacienty je nízká. Po opakovaném subkutánním podávání se akumulace nezjistila.

Plazmatická anti-IIa aktivita po subkutánním podání je přibližně 10krát nižší než anti-Xa aktivita. Průměrná maximální anti-IIa aktivita je pozorována přibližně 3 až 4 hodiny po subkutánní injekci a dosahuje 0,13 IU/ml po podání 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0,19 IU/ml při podání 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně.

### Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity sodné soli enoxaparinu je asi 4,3 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

### Biotransformace

Sodná sůl enoxaparinu se primárně metabolizuje v játrech desulfatizací a/nebo depolymerizací na složky s nižší molekulovou hmotností a výrazně nižší účinností.

### Eliminace

Sodná sůl enoxaparinu se vyznačuje nízkou clearance, průměrná anti-Xa plazmatická clearance činí 0,74 l/h po podání 150 anti Xa-IU/kg (1,5 mg/kg) ve formě 6hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s eliminačním poločasem anti-Xa aktivity asi 5 hodin po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakovaném podání sodné soli enoxaparinu.

Renální clearance aktivních fragmentů představuje přibližně 10 % podané dávky a celková renální exkrece aktivních a neaktivních fragmentů je 40 % dávky.

### Speciální skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil sodné soli enoxaparinu se při normálních renálních funkcích neliší u starších a mladších pacientů. Vzhledem ke skutečnosti, že se renální funkce s věkem zhoršují, může dojít u starších pacientů ke snížení eliminace sodné soli enoxaparinu (viz body 4.4, 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii, která proběhla u pacientů s pokročilou cirhózou léčených sodnou solí enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně byl pokles v maximu anti-Xa aktivity spojený se vzestupem závažnosti poškození jater (hodnocené dle Child-Pugh kategorií). Tento pokles byl připisován hlavně poklesu hladiny ATIII, sekundárně snížené syntéze ATIII u pacientů s poruchou jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance sodné soli enoxaparinu. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 IU jednou denně je anti-Xa expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a při středně závažné až závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) poruše funkce ledvin krajně zvýšená. U pacientů trpících těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně signifikantně zvýšena (v průměru o 65 %) (viz body 4.4 a 4.2).

#### *Hemodialýza*

Po jednorázovém intravenózním podání sodné soli enoxaparinu v dávce 25 IU, 50 IU nebo 100 IU/kg (0,25; 0,5 nebo 1 mg/kg) byla jeho farmakokinetika podobná jako u kontrolované populace, avšak AUC byla dvakrát vyšší než u kontrolované populace.

#### *Tělesná hmotnost*

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože maximální plazmatická hladina anti-Xa aktivity není zvýšena. U obézních pacientů je po subkutánním podání nižší hmotností ovlivněná clearance.

Při subkutánním podání jednotlivé dávky 4 000 anti-Xa IU (40 mg) bez přizpůsobení dávky tělesné hmotnosti pacienta bylo pozorováno, že expozice anti-Xa je o 52 % vyšší u žen o hmotnosti <45 kg a o 27 % vyšší u mužů o hmotnosti <57 kg ve srovnání s pacienty s normální hmotností (viz bod 4.4).

## Farmakokinetické interakce

Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve 13týdenní studii toxicity, kde se podkožně podávala sodná sůl enoxaparinu potkanům a psům v dávce 15 mg/kg/den a v 26týdenní studii toxicity, kde se podávala sodná sůl enoxaparinu podkožně a intravenózně potkanům a opicím v dávkách 10 mg/kg/den se jiné nežádoucí reakce sodné soli enoxaparinu kromě antikoagulačního účinku neprokázaly.

Následující testy neprokázaly mutagenní účinky sodné soli enoxaparinu: Amesův test *in-vitro*, progresivní mutační test na buňkách myších lymfomů *in-vitro*, humánní lymfocytový test chromozomových aberací na kostní dřeni potkanů.

Studie vykonané u gravidních samic potkanů a králíků se subkutánními dávkami sodné soli enoxaparinu do 30 mg/kg/den neprokázaly žádné teratogenní účinky na fetotoxicitu. Po subkutánním podání dávky nižší než 20 mg/kg/den neměla sodná sůl enoxaparinu vliv na fertilitu ani na reprodukční schopnosti potkaních samců a samic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

#### Subkutánní injekce

Přípravek Inhixa by se neměl míchat s žádnými jinými léčivými přípravky.

#### Intravenózní (bolusová) injekční technika (pouze pro indikaci akutního STEMI)

Sodná sůl enoxaparinu může být bezpečně podávána s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg / ml (0,9 %) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být léčivý přípravek po otevření uchovávan maximálně po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### Naředěný léčivý přípravek injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchování



přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření a zředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 ml roztoku v: uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu Is pryžovou zátkou a bílé plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Velikosti balení: 1 nebo 5 injekčních lahviček s obsahem 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Sodná sůl enoxaparínu může být bezpečně podána s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy ve vodě pro injekci (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. září 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2021

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ  
/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky- / -biologických léčivých látek

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.  
No. 19, Gaoxinzongyi Road, Hi-tech Industrial Park,  
Nanshan District,  
Shenzhen City,  
Guangdong Province,  
518057, Čínská Lidová Republika

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.  
No. 1 Rongtian South, Kengzi Sub-district  
Pingshan New District, Shenzhen  
518122, Čínská Lidová Republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Varšava  
Polsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 1, 2, 6, 10, 20, 50 nebo 90 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 0,2 ml obsahuje enoxaparinum natrium 2 000 IU (20 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka  
2 předplněné injekční stříkačky  
6 předplněných injekčních stříkaček  
10 předplněných injekčních stříkaček  
50 předplněných injekčních stříkaček  
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
20 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
50 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
90 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
6 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly  
10 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly  
20 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly  
2 předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly  
6 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/021

EU/1/16/1132/001

EU/1/16/1132/033

EU/1/16/1132/002

EU/1/16/1132/064

EU/1/16/1132/011

EU/1/16/1132/034

EU/1/16/1132/012

EU/1/16/1132/023

EU/1/16/1132/065

EU/1/16/1132/051

EU/1/16/1132/085

EU/1/16/1132/090

EU/1/16/1132/095

EU/1/16/1132/053

EU/1/16/1132/054

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok  
enoxaparinum natriicum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 nebo 90 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje enoxaparinum natrium 4 000 IU (40 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

5 předplněných injekčních stříkaček

6 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček

20 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

50 předplněných injekčních stříkaček

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

5 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

20 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

50 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

90 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

6 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

10 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

20 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

50 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

6 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/003  
EU/1/16/1132/066  
EU/1/16/1132/035  
EU/1/16/1132/004  
EU/1/16/1132/116  
EU/1/16/1132/043  
EU/1/16/1132/068  
EU/1/16/1132/013  
EU/1/16/1132/067  
EU/1/16/1132/036  
EU/1/16/1132/014  
EU/1/16/1132/024  
EU/1/16/1132/044  
EU/1/16/1132/025  
EU/1/16/1132/052  
EU/1/16/1132/096  
EU/1/16/1132/086  
EU/1/16/1132/091  
EU/1/16/1132/097

EU/1/16/1132/098  
EU/1/16/1132/055  
EU/1/16/1132/056

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 nebo 50 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 0,6 ml obsahuje enoxaparinum natrium 6000 IU (60 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

6 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

50 předplněných injekčních stříkaček

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

12 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

20 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

24 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

50 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

6 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

10 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

12 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

20 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

24 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

50 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mímotělní podání (v dialyzačním okruhu).



**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/005  
EU/1/16/1132/037  
EU/1/16/1132/006  
EU/1/16/1132/045  
EU/1/16/1132/083  
EU/1/16/1132/015  
EU/1/16/1132/038  
EU/1/16/1132/016  
EU/1/16/1132/026  
EU/1/16/1132/027  
EU/1/16/1132/028  
EU/1/16/1132/046  
EU/1/16/1132/111  
EU/1/16/1132/087  
EU/1/16/1132/092  
EU/1/16/1132/099  
EU/1/16/1132/100  
EU/1/16/1132/101  
EU/1/16/1132/102  
EU/1/16/1132/057

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  
**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 6,000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 nebo 50 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje enoxaparinum natrium 8000 IU (80 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

6 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

50 předplněných injekčních stříkaček

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

12 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

20 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

24 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

50 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

6 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

10 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

12 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

20 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

24 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

50 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mímotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/007  
EU/1/16/1132/039  
EU/1/16/1132/008  
EU/1/16/1132/047  
EU/1/16/1132/084  
EU/1/16/1132/017  
EU/1/16/1132/040  
EU/1/16/1132/018  
EU/1/16/1132/029  
EU/1/16/1132/112  
EU/1/16/1132/030  
EU/1/16/1132/048  
EU/1/16/1132/113  
EU/1/16/1132/088  
EU/1/16/1132/093  
EU/1/16/1132/103  
EU/1/16/1132/104  
EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/059

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 8,000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok  
enoxaparinum natriicum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 nebo 90 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 10000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natricum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje enoxaparinum natricum 10000 IU (100 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

6 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

50 předplněných injekčních stříkaček

90 předplněných injekčních stříkaček

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

12 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

20 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

24 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

50 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

6 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

10 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

12 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

20 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

24 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

50 předplněné injekční stříkačky s manuálním chráničem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

10 předplněných injekčních stříkaček s UltraSafe Passive krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/022  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/031  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/115  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094  
EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109

EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 10000 IU (100 mg)/1 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 10,000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 10000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 10 nebo 30 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje enoxaparinum natrium 12 000 IU (120 mg).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

10 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/076  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/077  
EU/1/16/1132/073

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 12,000 IU (120 mg)/0.8 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KARTON (balení po 2, 10 nebo 30 kusech)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
enoxaparinum natrium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje enoxaparinum natrium 15 000 IU (150 mg).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

10 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

10 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

30 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní, intravenózní podání.

Mímotělní podání (v dialyzačním okruhu).

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovaný roztok je třeba použít během 8 hodin.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/074  
EU/1/16/1132/078  
EU/1/16/1132/080  
EU/1/16/1132/079  
EU/1/16/1132/070

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inhixa 15,000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA S VÍCEDÁVKOVÝMI INJEKČNÍMI OBALU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natrium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje enoxaparinum natrium 10 000 IU (100 mg).  
Každá injekční lahvička (3 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 30 000 IU (300 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzylalkohol (více informací viz příbalová informace)  
Voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Obsah vícedávkové injekční lahvičky je třeba použít během 28 dnů po otevření.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/071

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**VÍCEDÁVKOVÉ INJEKČNÍ OBALU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 30 000 IU (20 mg)/3 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA S VÍCEDÁVKOVÝMI INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natrium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje enoxaparinum natrium 10 000 IU (100 mg).  
Každá injekční lahvička (5 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 50 000 IU (500 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzylalkohol (více informací viz příbalová informace)  
Voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok  
5 injekčních lahviček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mímotělní podání (v dialyzačním okruhu).

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Obsah vícedávkové injekční lahvičky je třeba použít během 28 dnů po otevření.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/072

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**VÍCEDÁVKOVÉ INJEKČNÍ OBALU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natrium  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA S VÍCEDÁVKOVÝMI INJEKČNÍMI OBALU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natricum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU (100 mg).  
Každá injekční lahvička (10 ml) obsahuje enoxaparinum natricum 100 000 IU (1000 mg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzylalkohol (více informací viz příbalová informace)  
Voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok  
1 injekční lahvička  
5 injekčních lahviček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní, intravenózní podání.  
Mimotělní podání (v dialyzačním okruhu).

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Obsah vícedávkové injekční lahvičky je třeba použít během 28 dnů po otevření.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1132/081  
EU/1/16/1132/082

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**VÍCEDÁVKOVÉ INJEKČNÍ OBALU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu  
enoxaparinum natriicum  
SC, IV a mimotělní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok**  
**Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok**  
**Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok**  
**Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok**  
**Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok**

enoxaparinum natricum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz. bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat
3. Jak se přípravek Inhixa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Inhixa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá**

Přípravek Inhixa obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH - low molecular weight heparin).

Inhixa působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá Vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Inhixa lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci,
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost,
  - pokud jste prodělal(a) krevní sraženinu v důsledku onkologického onemocnění, aby se zabránilo tvorbě dalších krevních sraženin,
  - pokud trpíte nestabilní anginou pectoris (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve),
  - po srdečním infarktu,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat**

**Nepoužívejte přípravek Inhixa:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku,
- - pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin anebo dalteparin,
- pokud se u Vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček - tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu,
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka),
- pokud používáte přípravek Inhixa k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znečitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Inhixa, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Inhixa, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček,
- pokud se chystáte podstoupit znečitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) (viz „Operace a anestetika“); musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku INHIXA a touto procedurou,
- -pokud máte mechanickou srdeční chlopuň,
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce),
- -pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed,
- - pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu,
- - pokud máte vysoký krevní tlak,
- - pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie),
- - pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku,
- - pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků,
- - pokud máte onemocnění ledvin,
- - pokud máte onemocnění jater,
- - pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu,
- - pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy),
- - pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz. níže – „Další léčivé přípravky“ a Inhixa).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny **krevní testy**.

### **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost přípravku Inhixa nebyla u dětí ani dospívajících hodnocena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Inhixa**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat:

- warfarin -jiný antikoaguační lék – používaný k ředění krve,

- kyselina acetylsalicylová (rovněž známá jako aspirin nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz. též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”),
- injekce dextransu – používá se jako objemová náhrada krve,
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních,
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění,
- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou: draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Inhixa. Viz. část “Nepoužívejte přípravek Inhixa”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmikoli potížemi se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopuň, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojít, poraďte se se svým lékařem než užijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Inhixa nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

### **Sledovatelnost**

Je důležité zaznamenat si číslo šarže přípravku Inhixa. Po každém otevření nového balení přípravku Inhixa si zaznamenejte datum a šarži (která je na obalu za Lot) a uchovejte tyto informace na bezpečném místě.

### **Přípravek Inhixa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Inhixa používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- Přípravek Inhixa podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Inhixa a budete si ho podávat sám(a) (viz. níže návod k použití, jak postupovat).
- Přípravek Inhixa se obvykle podává subkutánní injekcí (podkožně).
- Přípravek Inhixa lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- Přípravek Inhixa lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávajte injekci přípravku Inhixa do svalu.

### **Jaké množství vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Inhixa Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podána menší dávka přípravku Inhixa.

#### 1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

#### 2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:

##### ❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

##### ❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Inhixa lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Inhixa, které Vám bude podáno, závisí na Vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

##### Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

##### Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- Úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Inhixa Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Inhixa injekcí pod kůži (subkutánní injekce).  
Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž (kyselinu acetylsalicylovou (aspirin)).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

##### Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- Obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- Maximální dávka přípravku Inhixa v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

##### Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Inhixa, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Inhixa před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

#### 3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Inhixa se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4-hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

## Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a), jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý . Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu .
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

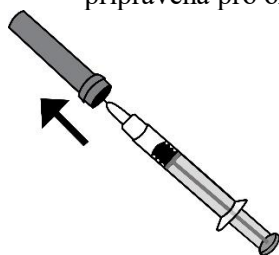
### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

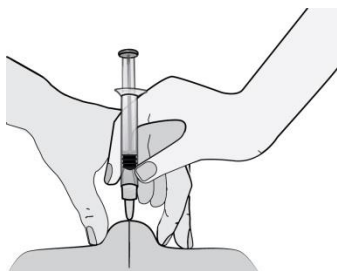


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

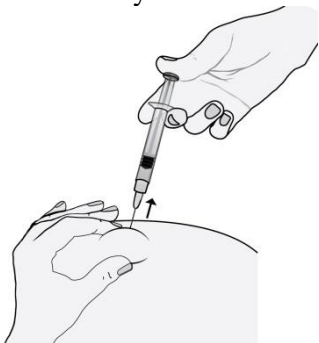
6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břicho mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a), jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam si píchnete injekci – střídějte pravou a levou část břicha. Tento lék se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

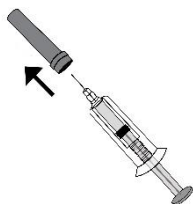
- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete

- injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

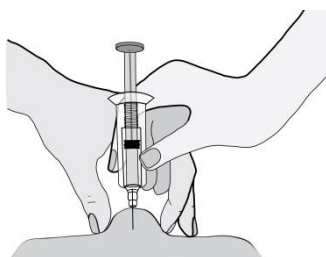


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

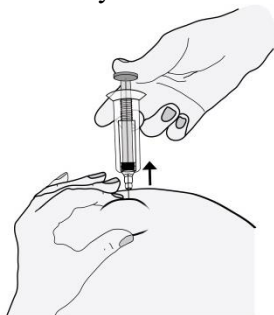
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

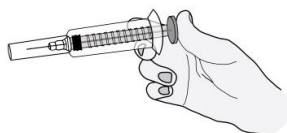
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s UltraSafe Passive krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena s UltraSafe Passive krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu..
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídějte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídějte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.



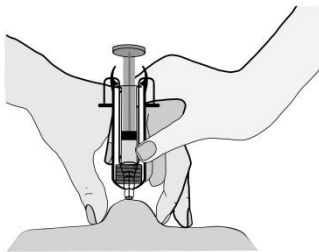


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

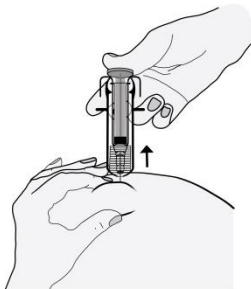
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Pusťte píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- 11) Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji

mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s ručně aktivovaným krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena ručně aktivovaným krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku. Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a) jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

#### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posadte se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhodte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

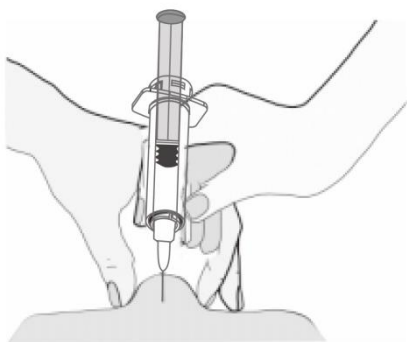


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.

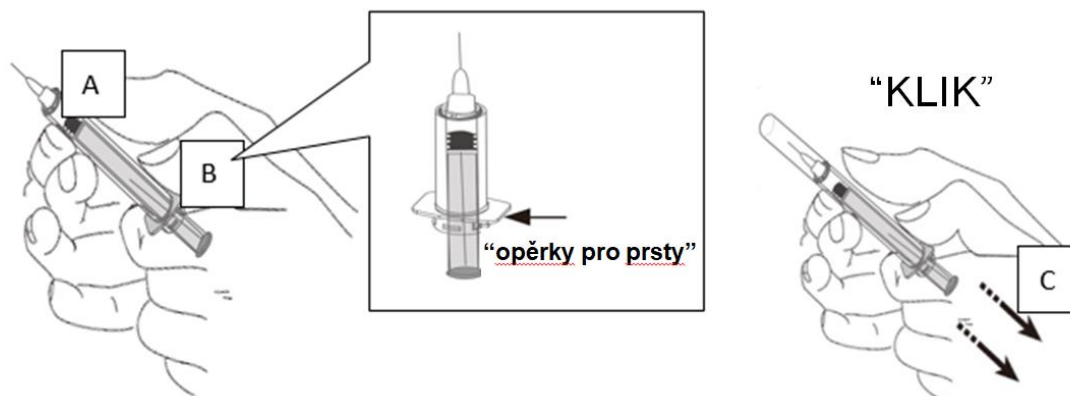


- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Tělo stříkačky uchopte pevně jednou rukou (A). Druhou rukou držte injekční stříkačku za “opěrky pro prsty” (B), a zatáhněte tělo injekční stříkačky dokud neuslyšíte cvaknutí (C). Nyní je použitá jehla zcela chráněna.



- 11) Vyhodíte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte je do domácího odpadu.**

### Změna antikoagulační léčby

- *Přechod z přípravku Inhixa na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*  
Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Inhixa.
- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Inhixa*  
Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Inhixa.
- *Přechod z přípravku Inhixa na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem (např. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*  
Přestaňte si podávat přípravek Inhixa. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce přípravku Inhixa, potom pokračujte jako obvykle.
- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Inhixa*  
Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Inhixa do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

### Jestliže jste podal(a) více přípravku Inhixa, než jste měl(a)

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Inhixa, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Inhixa dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

### Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Inhixa

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

### Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Inhixa

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Inhixa, dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní antikoagulantia (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Inhixa může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud zpozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Přestaňte používat přípravek Inhixa a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Přestaňte používat enoxaparin a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících příznaků:

- Červená, šupinatá rozšířená vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují na začátku léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).

Okamžitě sdělte lékaři:

- Pokud se u Vás projeví jakékoli podezření na ucpaní cévy krevní sraženinou, jako je:
  - křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy,
  - dušnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie.
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídít, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních doestiček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé - může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček
- růžové skvrny na kůži - tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Inhixa
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka)
- svědící zarudlá kůže
- modřina nebo bolest v místě vpichu
- pokles počtu červených krvinek
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy - může být projevem krvácení do mozku
- pocit napětí a otoku žaludku - může to být projev krvácení do žaludku

- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich
- podrážděná kůže (lokální podráždění)
- žluté zbarvení kůže nebo očí a tmavší moč - mohou to být projevy jaterních potíží

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- těžká alergická reakce - k projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku
- zvýšená hladina draslíku v krvi - je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem
- zvýšený počet bílých krvinek zvaných eozinofily v krvi; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem
- vypadávání vlasů
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézi
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu)
- zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Inhixa uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Inhixa jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Inhixa obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natrium.  
Jeden ml obsahuje 10,000 IU (100 mg) enoxaparinum natrium.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,2 ml obsahuje enoxaparinum natrium 2 000 IU (20 mg).  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje enoxaparinum natrium 4 000 IU (40 mg).  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,6 ml obsahuje enoxaparinum natrium 6 000 IU (60 mg).

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje enoxaparinum natricum 8 000 IU (80 mg).

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU (100 mg).

- Další složkou je voda pro injekci.

### **Jak přípravek Inhixa vypadá a co obsahuje toto balení**

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml je 0,2 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a modrým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 1, 2, 6, 10 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 20, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10 a 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 6 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml je 0,4 ml roztoku v:

- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a žlutým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 2, 6, 10, 20 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 6 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml je 0,6 ml roztoku v:

- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a oranžovým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml je 0,8 ml roztoku v:

- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a červeným polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml je 1 ml roztoku v:

- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a černým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly nebo manuálním chráničem jehly; nebo
- kalibrované injekční stříkačky z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým polykarbonátovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny UltraSafe Passive krytem jehly.

Balení se:

- 2, 6, 10, 30, 50 a 90 předplněnými injekčními stříkačkami
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly
- 6, 10, 12, 20, 24 a 50 předplněných injekčních stříkaček s manuálním chráničem jehly
- 2 a 10 předplněnými injekčními stříkačkami s UltraSafe Passive krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

#### **Výrobce**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Varšava  
Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31 (0)76 531 5388

#### **Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

#### **България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

#### **Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

#### **Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

#### **Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

#### **Malta**

Mint Health Ltd. +356 2755 9990

#### **Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

#### **Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112



**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatrix Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+44 28 9279 2030

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok**

**Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok**

enoxaparinum natricum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz. bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat
3. Jak se přípravek Inhixa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Inhixa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá**

Přípravek Inhixa obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH – low molecular weight heparin).

Inhixa působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá Vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Inhixa lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - před operací a po operaci,
  - pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost,
  - pokud jste prodělal(a) krevní sraženinu v důsledku onkologického onemocnění, aby se zabránilo tvorbě dalších krevních sraženin,
  - pokud trpíte nestabilní anginou pectoris (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve),
  - po srdečním infarktu,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat**

#### **Nepoužívejte přípravek Inhixa:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku,
- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin anebo dalteparin,

- pokud se u Vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček – tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu,
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka),
- pokud používáte přípravek Inhixa k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znečítlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin.

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Inhixa, nesmí se zaměňovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Inhixa, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček,
- pokud se chystáte podstoupit znečítlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) (viz „Operace a anestetika“); musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku INHIXA a touto procedurou,
- pokud máte mechanickou srdeční chlopeň,
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce),
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed,
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu,
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie),
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku,
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků,
- pokud máte onemocnění ledvin,
- pokud máte onemocnění jater,
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu,
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy),
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz. níže – „Další léčivé přípravky“ a Inhixa).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost přípravku Inhixa nebyla u dětí ani dospívajících hodnocena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Inhixa**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat:

- warfarin – jiný antikoagulační přípravek používaný k ředění krve,
- kyselina acetylsalicylová (rovněž známá jako aspirin nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz. též bod 3, “Změna antikoagulačního přípravku”),
- injekce dextranu – používá se jako objemová náhrada krve,
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních,

- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění,
- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou: draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Inhixa. Viz. část “Nepoužívejte přípravek Inhixa”. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potížením se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopuň, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem, než uijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Inhixa nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

### **Sledovatelnost**

Je důležité zaznamenat si číslo šarže přípravku Inhixa. Po každém otevření nového balení přípravku Inhixa si zaznamenejte datum a šarži (která je na obalu za Lot) a uchovejte tyto informace na bezpečném místě..

### **Přípravek Inhixa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je prakticky “bez sodíku”.

## **3. Jak se přípravek Inhixa používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- Přípravek Inhixa podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Inhixa a budete si ho podávat sám(a) (viz níže návod k použití, jak postupovat).
- Přípravek Inhixa se obvykle podává subkutánní injekcí (podkožně).
- Přípravek Inhixa lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- Přípravek Inhixa lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Inhixa do svalů.

### **Jaké množství Vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Inhixa Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podána menší dávka přípravku Inhixa.

#### **1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.

- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

## 2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:

### ❖ *Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci*

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

### ❖ *Po prodělaném srdečním infarktu*

Přípravek Inhixa lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Inhixa, které Vám bude podáno, závisí na Vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

#### Srdeční infarkt typu NSTEMI:

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

#### Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:

- Úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Inhixa Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Inhixa injekcí pod kůži (subkutánní injekce).  
Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

#### Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:

- Obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- Maximální dávka přípravku Inhixa v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

#### Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Inhixa, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Inhixa před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

## 3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Inhixa se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

### Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky bez krytu jehly

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a), jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

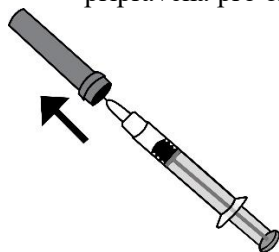
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam píchnete injekci – střídajte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

### ***Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa***

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídajte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhod'te. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

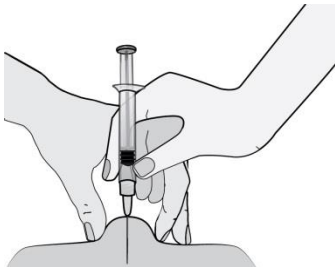


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

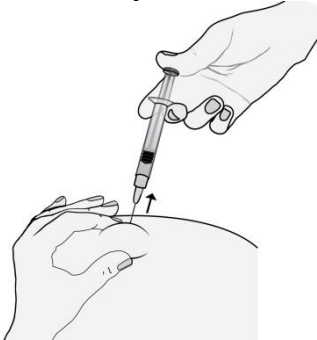
- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na bříše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.
- 9) Jehlu vytáhněte.



**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**

- 10) Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.**

Jak si podáte injekci přípravku Inhixa ve formě předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Vaše stříkačka je vybavena krytem jehly, který je navržen tak, aby specificky zabránil náhodnému poranění injekční jehlou po injekčním podání léku.

Pokud jste schopný(á) si podat tento léčivý přípravek sám(sama), lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak to udělat. Nepokoušejte se podat si injekci sám(sama), pokud jste nebyl(a) vyškolen(a), jak postupovat. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se ihned se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### ***Před samostatným podáním injekce přípravku Inhixa***

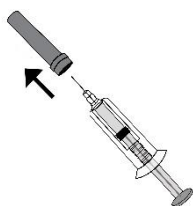
- Zkontrolujte datum použitelnosti léčivého přípravku. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte, že není injekční stříkačka poškozená a že roztok uvnitř je čirý. Pokud tomu tak není, použijte jinou injekční stříkačku.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte jakoukoliv změnu v jeho vzhledu.
- Ujistěte se, že víte, jak velkou dávku si máte podat.
- Zkontrolujte si břicho, abyste zjistili, zda poslední injekce nezpůsobila zarudnutí, změnu barvy kůže, otok, mokvání nebo zda místo není stále bolestivé. Pokud ano, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou.
- Rozhodněte se, kam si léčivý přípravek píchnete. Při každém podání změňte místo, kam si píchnete injekci – střídejte pravou a levou část břicha. Tento léčivý přípravek se podává těsně pod kůži břicha, ale nikoliv blízko pupku nebo jakékoliv jizevnaté tkáně (minimálně 5 cm mimo).
- Předplněná injekční stříkačka je určena pro jednorázové použití.

### **Návod pro samostatné podání injekce přípravku Inhixa**

- 1) Omyjte si ruce a oblast, kam budete podávat injekci mýdlem a vodou. Osušte je.
- 2) Posad'te se nebo si lehněte, abyste byli uvolnění. Ujistěte se, že vidíte místo, kam si budete injekci píchat. Ideální je židle, polohovací křeslo nebo opěradlo postele s polštáři.
- 3) Vyberte si oblast na pravé nebo levé straně břicha. Mělo by to být alespoň 5 cm od pupku a zevně směrem k bokům.

**Pamatujte:** Nepodávejte si sami injekci do oblasti 5 cm kolem pupku nebo kolem existujících jizev nebo modřin. Měňte místo, kam injekci podáváte, střídejte pravou a levou stranu břicha, v závislosti na oblasti, kam se naposledy injekce píchala.

- 4) Vyjměte z krabičky plastový blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku.
- 5) Opatrně stáhněte kryt jehly z injekční stříkačky. Kryt vyhoďte. Stříkačka je předplněná a připravená pro okamžité použití.

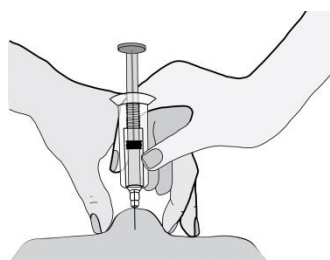


**Nestlačujte** píst před podáním injekce. Jakmile odstraníte kryt, nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla. Tím zajistíte, že jehla zůstane čistá (sterilní).

- 6) Držte injekční stříkačku rukou, kterou píšete (jako tužku), a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou oblast na břiše mezi ukazovákem a palcem, abyste vytvořili kožní řasu.

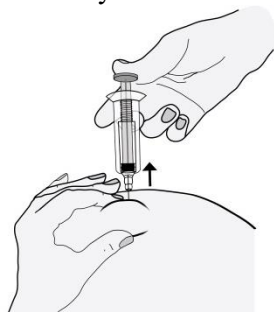
**Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.**

- 7) Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala dolů (vertikálně pod úhlem 90°). Zasuňte celou délku jehly do kožní řasy.



- 8) Zatlačte na píst palcem. Tím se léčivý přípravek dostane do tukové tkáně břicha. Dbejte na přidržení kožní řasy po celou dobu podávání injekce.

- 9) Jehlu vytáhněte. Neuvolňujte tlak palce na píst!

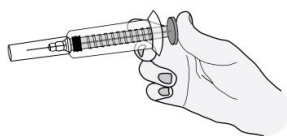


**Chcete-li zabránit vzniku modřin, nemasírujte místo po podání injekce.**



- 10) Stlačte silně píst stříkačky. Kryt jehly, který má podobu plastového válce, se automaticky nasune na jehlu a celou ji zakryje.

"KLIK"



- 11) Vyhod'te použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Uzavřete nádobu víkem a umístěte ji mimo dosah dětí.

**Jakmile bude nádoba plná, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.**

### **Změna antikoagulační léčby**

- *Přechod z přípravku Inhixa na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*

Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Inhixa.

- *Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Inhixa*

Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Inhixa.

- *Přechod z přípravku Inhixa na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem (např. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*

Přestaňte si podávat přípravek Inhixa. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce přípravku Inhixa, potom pokračujte jako obvykle.

- *Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Inhixa*

Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Inhixa do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

### **Jestliže jste podal(a) více přípravku Inhixa, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Inhixa, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Inhixa dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Inhixa**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Inhixa**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Inhixa, dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní antikoagulancia (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Inhixa může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud zpozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Přestaňte používat přípravek Inhixa a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Přestaňte používat enoxaparin a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících příznaků:

- Červená, šupinatá rozšířená vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují na začátku léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).

Okamžitě sdělte lékaři:

- Pokud se u Vás projeví jakékoli podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy,
  - dušnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie.
- Pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídit, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních destiček.

#### **Celkový seznam možných vedlejších účinků:**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé - může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček
- růžové skvrny na kůži - tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Inhixa
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka)
- svědicí zarudlá kůže
- modřina nebo bolest v místě vpichu
- pokles počtu červených krvinek
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy - může být projevem krvácení do mozku
- pocit napětí a otoku žaludku - může to být projev krvácení do žaludku
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich
- podrážděná kůže (lokální podráždění)
- žluté zbarvení kůže nebo očí a tmavší moč - mohou to být projevy jaterních potíží

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- těžká alergická reakce - k projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku
- zvýšená hladina draslíku v krvi - je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem
- zvýšený počet bílých krvinek zvaných eozinofily v krvi; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem
- vypadávání vlasů
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézii
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu)
- zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Inhixa uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Po rozředění je třeba roztok použít během 8 hodin.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Předplněné injekční stříkačky přípravku Inhixa jsou pouze k podání jedné dávky. Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Inhixa obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natrium.  
Jeden ml obsahuje 15,000 IU (150 mg) enoxaparinum natrium 150 mg.  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje enoxaparinum natrium 12 000 IU (120 mg).  
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje enoxaparinum natrium 15 000 IU (150 mg).
- Další složkou je voda pro injekci.

### **Jak přípravek Inhixa vypadá a co obsahuje toto balení**

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml je 0,8 ml roztoku v:

- injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a fialovým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly.

Balení se:

- 2, 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami
- 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml je 1 ml roztoku v:

- injekční stříkačce z bezbarvého neutrálního skla typu I s fixní jehlou a krytem jehly uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou a tmavě modrým polypropylenovým pístem. Injekční stříkačky mohou být dodatečně vybaveny krytem jehly.

Balení se:

- 2, 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami
- 10 a 30 předplněnými injekčními stříkačkami s krytem jehly

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

**Výrobce**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Varšava  
Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31 (0)76 531 5388

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatrix Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V. +44 28 9279  
2030

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu**  
**Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu**  
**Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injekční roztok ve vícedávkovém obalu**  
enoxaparinum natriicum



**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz. bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat
3. Jak se přípravek Inhixa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Inhixa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Inhixa a k čemu se používá**

Přípravek Inhixa obsahuje účinnou látku, která se nazývá sodná sůl enoxaparinu a patří mezi nízkomolekulární hepariny (LMWH – low molecular weight heparin).

Inhixa působí dvěma mechanismy.

- 1) Zastavení zvětšování existujících krevních sraženin. Pomáhá Vašemu tělu při jejich rozkladu a brání jim působit další poškození.
- 2) Brání vzniku krevních sraženin ve Vaší krvi.

Přípravek Inhixa lze použít:

- k léčbě krevních sraženin, které se Vám už v krvi vytvořily,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:
  - o před operací a po operaci,
  - o pokud máte akutní chorobu a nacházíte se v období, během kterého máte sníženou pohyblivost,
  - o pokud jste prodělal(a) krevní sraženinu v důsledku onkologického onemocnění, aby se zabránilo tvorbě dalších krevních sraženin,
  - o pokud trpíte nestabilní anginou pectoris (stav, kdy se do srdce nedostává dostatečné množství krve),
  - o po srdečním infarktu,
- k zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje (používá se u lidí, kteří mají onemocnění ledvin).

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Inhixa používat**

**Nepoužívejte přípravek Inhixa:**

- jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl enoxaparinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří vyrážka, problémy s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyku,
- pokud jste alergický(á) na heparin nebo na jiné nízkomolekulární hepariny jako například nadroparin, tinzaparin anebo dalteparin,
- pokud se u Vás v průběhu posledních 100 dní objevila taková reakce na heparin, která způsobuje velký pokles počtu krevních destiček – tato reakce se nazývá heparinem indukovaná trombocytopenie nebo pokud máte v krvi protilátky proti sodné soli enoxaparinu,
- pokud trpíte silným krvácením nebo stavem s vysokým rizikem krvácení (jako například žaludeční vřed, nedávné krvácení do mozku nebo oka),
- pokud používáte přípravek Inhixa k léčbě krevních sraženin a chystáte se podstoupit znečitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) během 24 hodin,
- je-li pacient předčasně narozené dítě nebo novorozenec do 1 měsíce věku kvůli riziku závažné toxicity včetně abnormálního dýchání („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“).

### **Upozornění a opatření**

Pokud používáte Inhixa, nesmí se zaměřovat s jinými přípravky patřícími do skupiny nízkomolekulárních heparinů. Je to z toho důvodu, že tyto přípravky nejsou úplně stejné a nemají stejnou aktivitu a postup při používání.

Dříve než použijete přípravek Inhixa, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud se u Vás někdy objevila reakce na heparin, která způsobila závažný pokles počtu krevních destiček,
- pokud se chystáte podstoupit znečitlivění aplikované do páteře (spinální nebo epidurální anestézii) nebo odběr mozkomíšního moku z páteřního kanálu (lumbální punkci) (viz „Operace a anestetika“); musí být dodržen časový odstup mezi podáním přípravku INHIXA a touto procedurou,
- pokud máte mechanickou srdeční chlopuň,
- pokud trpíte endokarditidou (infekce vnitřní výstelky srdce),
- pokud jste někdy měl(a) žaludeční vřed,
- pokud jste nedávno prodělal(a) mozkovou příhodu,
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte cukrovku nebo problémy s cévami v oku způsobené cukrovkou (diabetická retinopatie),
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci oka nebo mozku,
- pokud jste vyššího věku (nad 65 roků) především pokud máte víc jak 75 roků,
- pokud máte onemocnění ledvin,
- pokud máte onemocnění jater,
- pokud jste podvyživený(á) nebo máte nadváhu,
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi (dá se zkontrolovat krevními testy),
- pokud v současnosti užíváte přípravky ovlivňující krvácení (viz. níže „Další léčivé přípravky“ a Inhixa).

Kvůli kontrole hladiny krevních destiček a draslíku v krvi Vám mohou být předtím, než začnete používat tento přípravek a potom v průběhu léčby v pravidelných intervalech prováděny krevní testy.

### **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost přípravku Inhixa nebyla u dětí ani dospívajících hodnocena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Inhixa**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- warfarin – jiný antikoagulační léčivý přípravek používaný k ředění krve,

- kyselinu acetylsalicylovou (rovněž známá jako aspirin nebo ASA), klopidogrel nebo další přípravky, které se používají na zastavení tvorby krevních sraženin (viz. též bod 3, „Změna antikoagulačního přípravku“),
- injekce dextransu – používá se jako objemová náhrada krve,
- ibuprofen, diklofenak, ketorolak nebo jiné přípravky známé jako nesteroidní protizánětlivé léky, které se používají k léčbě bolesti a otoků při artritidě (zánět kloubů) nebo při dalších onemocněních,
- prednisolon, dexametazon nebo další přípravky používané k léčbě astmatu, revmatoidní artritidy a dalších onemocnění,
- přípravky zvyšující hladinu draslíku v krvi, jako jsou: draselné soli, tablety podporující odvod vody z těla, další přípravky k léčbě srdečních onemocnění.

### **Operace a anestetika**

Pokud se chystáte podstoupit spinální punkci nebo operaci, při které se používají tlumící přípravky nazývané epidurální nebo spinální anestetika, sdělte svému lékaři, že užíváte přípravek Inhixa. Viz. část „Nepoužívejte přípravek Inhixa“. Rovněž sdělte svému lékaři, pokud trpíte jakýmkoli potíženími se zády nebo pokud jste někdy již podstoupil(a) operaci zad.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná a máte mechanickou srdeční chlopuň, může u Vás být vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař to s Vámi musí prodiskutovat.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem, než použijete přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Inhixa nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

### **Sledovatelnost**

Je důležité zaznamenat si číslo šarže přípravku Inhixa. Po každém otevření nového balení přípravku Inhixa si zaznamenejte datum a šarži (která je na obalu za Lot) a uchovejte tyto informace na bezpečném místě.

### **Přípravek Inhixa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje v rozmezí doporučeného dávkování méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tedy je prakticky „bez sodíku“.

### **Inhixa obsahuje benzylalkohol**

Inhixa obsahuje benzylalkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

U benzylalkoholu byly zaznamenány rizika závažných nežádoucích účinků včetně problémů s dýcháním („gasping syndrom“ – „syndrom lapavého dechu“) u malých dětí.

Nepodávejte svému novorozennému dítěti (do 4 týdnů), pokud to nedoporučí Váš lékař. U malých dětí (mladších 3 let), nepoužívejte déle než týden, pokud to nedoporučil Váš lékař nebo lékárník.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte onemocněním jater nebo ledvin nebo pokud jste těhotná nebo kojíte. Ve Vašem těle se může nahromadit velké množství benzylalkoholu a může způsobovat nežádoucí účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

## **3. Jak se přípravek Inhixa používá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.



**Pokud Vám byl předepsán tento přípravek:**

- Přípravek Inhixa podává obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Je to proto, neboť tento přípravek se podává ve formě injekce.
- Po propuštění z nemocnice může být i nadále nutné pokračovat v používání přípravku Inhixa a budete si ho podávat sám(a).
- Přípravek Inhixa se obvykle podává subkutánní injekcí (podkožně).
- Přípravek Inhixa lze podat injekcí do žíly (intravenózně) po určitých typech srdečního infarktu nebo operace.
- Přípravek Inhixa lze přidat do hadičky dialyzačního okruhu vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy.

Nepodávejte injekci přípravku Inhixa do svalu.

**Jaké množství Vám má být podáno**

- O tom, jaká dávka přípravku Inhixa Vám má být podána, rozhodne lékař. Dávka je závislá na důvodu, pro který se přípravek používá.
- Pokud máte onemocnění ledvin, může Vám být podána menší dávka přípravku Inhixa.

**1. Léčba již vzniklých krevních sraženin v krvi**

- Obvyklá dávka je 150 IU (1,5 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti jedenkrát denně nebo dávka 100 IU (1 mg) na každý kilogram Vaší tělesné hmotnosti dvakrát denně.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

**2. Zabránění tvorby krevních sraženin v následujících situacích:****❖ Operace nebo období snížené pohyblivosti v důsledku nemoci**

- Dávka bude závislá na tom, jaká je u Vás pravděpodobnost, že se Vám vytvoří sraženina. Dostanete dávku 2 000 IU (20 mg) nebo 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Pokud se chystáte na operaci, obvykle Vám bude první injekce podána 2 hodiny nebo 12 hodin před operací.
- Pokud máte v důsledku nemoci sníženou pohyblivost, za normální situace Vám bude podána dávka 4 000 IU (40 mg) přípravku Inhixa každý den.
- Lékař rozhodne, jak dlouho Vám bude podáván přípravek Inhixa.

**❖ Po prodělaném srdečním infarktu**

Přípravek Inhixa lze používat při dvou odlišných typech srdečního infarktu, jeden se nazývá STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhý je Non –STEMI (NSTEMI). Množství přípravku Inhixa, které Vám bude podáno, závisí na Vašem věku a typu srdečního infarktu, který jste prodělal(a).

**Srdeční infarkt typu NSTEMI:**

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

**Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte méně než 75 roků:**

- Úvodní dávka 3 000 IU (30 mg) přípravku Inhixa Vám bude podána injekcí do žíly.
- Ve stejné chvíli Vám bude podán přípravek Inhixa injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram hmotnosti, každých 12 hodin.
- Lékař Vás obvykle požádá, abyste užíval(a) rovněž kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

**Srdeční infarkt typu STEMI, pokud máte 75 let a více:**

- Obvyklá dávka je 75 IU (0,75 mg) na každý kilogram tělesné hmotnosti, každých 12 hodin.
- Maximální dávka přípravku Inhixa v prvních dvou injekcích je 7500 IU (75 mg).
- Lékař rozhodne, jak dlouho budete dostávat přípravek Inhixa.

Pacienti po operaci, která se nazývá perkutánní koronární intervence (PCI):

Podle toho, kdy jste dostali naposledy přípravek Inhixa, může lékař rozhodnout o podání další dávky přípravku Inhixa před PCI operací. Podává se injekcí do žíly.

### 3. Zabránění tvorby krevních sraženin v hadičkách dialyzačního přístroje

- Obvyklá dávka je 100 IU (1 mg) na kilogram tělesné hmotnosti.
- Přípravek Inhixa se přidává do hadičky dialyzačního přístroje vedoucí ven z těla (arteriální část) na začátku dialýzy. Toto množství obvykle postačuje na 4hodinovou dialýzu. Lékař ale může v případě nutnosti rozhodnout o podání další dávky sodné soli enoxaparinu 50 IU až 100 IU (0,5 až 1 mg) na kilogram hmotnosti.

### **Změna antikoagulační léčby**

*Přechod z přípravku Inhixa na přípravky na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin)*

Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte přestat podávat přípravek Inhixa.

*Přechod z přípravků na ředění krve, které se nazývají antagonisté vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Inhixa*

Přestaňte užívat přípravek, který je antagonistou vitamínu K. Lékař bude požadovat, aby Vám byly provedeny krevní testy s názvem INR, a podle jejich výsledků Vám sdělí, kdy si máte začít podávat přípravek Inhixa.

*Přechod z přípravku Inhixa na léčbu přímým perorálním antikoagulanciem (např. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*

Přestaňte si podávat přípravek Inhixa. Začněte užívat přímý perorální antikoagulant 0-2 hodiny před časem, který jste měl(a) určený původně k podání další injekce přípravku Inhixa, potom pokračujte jako obvykle.

*Přechod z léčby přímým perorálním antikoagulanciem na přípravek Inhixa*

Přestaňte užívat přímý perorální antikoagulant. Nezačínajte používání přípravku Inhixa do 12 hodin po poslední dávce přímého perorálního antikoagulancia.

### **Jestliže jste podal(a) více přípravku Inhixa, než jste měl(a)**

Pokud se domníváte, že jste si podal(a) příliš velké nebo malé množství přípravku Inhixa, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, a to i tehdy, pokud nepocítíte žádné obtíže. Pokud si náhodou vpíchne nebo požije přípravek Inhixa dítě, okamžitě jej dopravte na pohotovost do nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Inhixa**

Pokud si zapomenete podat dávku, podejte si ji ihned, jak si vzpomenete. **Nepodávejte** si dvojnásobnou dávku v ten stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si budete vést denní záznamy, pomůže Vám to předejít vynechání dávky.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Inhixa**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Je pro Vás důležité, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Inhixa, dokud lékař nerozhodne o ukončení. Pokud přestanete dříve, může dojít k tvorbě krevní sraženiny, což může být velmi nebezpečné.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako ostatní antikoagulancia (přípravky na snižování srážlivosti krve), i přípravek Inhixa může způsobit krvácení, které může být potenciálně život ohrožující. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Při jakémkoli krvácení, které se samo nezastaví nebo pokud zpozorujete příznaky krvácení (neobvyklá slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě to konzultujte s lékařem.

Lékař může rozhodnout, či nařídí podrobnější sledování nebo Vám změní léčbu.

Přestaňte používat přípravek Inhixa a sdělte ihned lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké alergické reakce (například obtíže s dýcháním, otok rtů, úst, hrdla nebo očí).

Přestaňte používat enoxaparin a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících příznaků:

- Červená, šupinatá rozšířená vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují na začátku léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).

Okamžitě sdělte lékaři:

- pokud se u Vás projeví jakékoli podezření na ucpání cévy krevní sraženinou, jako je:
  - křečovitá bolest, zčervenání, pocit tepla nebo otok jedné končetiny – toto jsou příznaky hluboké žilní trombózy,
  - dušnost, bolest na hrudníku, mdloby nebo vykašlávání krve – toto jsou příznaky plicní embolie,
- pokud se u Vás objeví bolestivá vyrážka s tmavočervenými subkutánními skvrnami, které se neztratí, když je stlačíte.

Lékař může nařídít, aby Vám byl proveden krevní test na kontrolu počtu krevních destiček.

### **Celkový seznam možných vedlejších účinků**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- jednodušší tvorba modřin, než je obvyklé - může to být z důvodu nízkého počtu krevních destiček
- růžové skvrny na kůži - tvoří se nejčastěji v místě vpichu injekce přípravku Inhixa
- kožní vyrážka (pupínky, kopřivka)
- svědící zarudlá kůže
- modřina nebo bolest v místě vpichu
- pokles počtu červených krvinek
- vysoký počet krevních destiček
- bolest hlavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- náhlá silná bolest hlavy - může být projevem krvácení do mozku
- pocit napětí a otoku žaludku - může to být projev krvácení do žaludku
- velké červené nepravidelně tvarované kožní léze s puchýři nebo bez nich
- podrážděná kůže (lokální podráždění)
- žluté zbarvení kůže nebo očí a tmavší moč - mohou to být projevy jaterních potíží

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- těžká alergická reakce - k projevům patří: vyrážka, obtíže při polykání nebo dýchání, otok rtů, tváře, hrdla anebo jazyku
- zvýšená hladina draslíku v krvi - je pravděpodobnější u lidí s onemocněním jater nebo s cukrovkou; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem

- zvýšený počet bílých krvinek zvaných eozinofily v krvi; lékař to může zkontrolovat provedeným krevním testem
- vypadávání vlasů
- osteoporóza (stav, kdy jsou kosti náchylnější na zlomeninu) po dlouhodobém používání
- brnění, mravenčení a svalová slabost (zejména v dolní části těla), pokud podstoupíte spinální nebo epidurální anestézii
- ztráta kontroly nad močovým měchýřem nebo střevy (nemůžete kontrolovat, kdy jít na toaletu)
- zdrsnění kůže nebo bulka v místě vpichu

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Inhixa uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### Po rozředění s infuzním (0,9%) roztokem chloridu sodného 9 mg/ml nebo 5% injekčním roztokem glukózy

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Nepoužívejte tento lék, pokud zaznamenáte jakoukoliv viditelnou změnu ve vzhledu roztoku.

Nepoužitý lék zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Inhixa obsahuje**

- Léčivou látkou je enoxaparinum natrium.  
Jeden ml obsahuje enoxaparinum natrium 10 000 IU (100 mg).  
Jedna injekční lahvička (3,0 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 30 000 IU (300 mg).

- Jedna injekční lahvička (5,0 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 50 000 IU (500 mg).  
Jedna injekční lahvička (10,0 ml) obsahuje enoxaparinum natrium 100 000 IU (1000 mg).  
- Dalšími složkami jsou benzylalkohol (viz. část 2) a voda pro injekci.

#### **Jak přípravek Inhixa vypadá a co obsahuje toto balení**

- 3 ml roztoku v uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s pryžovou zátkou a bílým ochranným plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Dodávají se balení s 1 injekční lahvičkou.

- 5 ml roztoku v uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a šedým plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Dodávají se balení s 5 injekčními lahvičkami.

- 10 ml roztoku v uzavřené injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s pryžovou zátkou a bílým ochranným plast-hliníkovým krytem v kartonové krabici.

Dodávají se v balení po 1 nebo 5 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nizozemsko

#### **Výrobce**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Varšava  
Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31 (0)76 531 5388

#### **Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

#### **България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

#### **Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

#### **Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

#### **Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

#### **Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

#### **Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

#### **Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatris Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+44 28 9279 2030

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.