

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CLEXANE

Injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: enoxaparinum natriicum 10 000 anti-Xa IU/1 ml (100 mg / 1 ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Profylaxe tromboembolické nemoci ve všeobecné, onkologické a ortopedické chirurgii.
- Profylaxe tromboembolické nemoci u nemocných upoutaných na lůžko léčených pro akutní onemocnění interního či infekčního charakteru:
 - srdeční nedostatečnost (NYHA III či IV),
 - akutní respirační selhání,
 - těžká infekce nebo akutní revmatické onemocnění v kombinaci s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické choroby (viz. 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).
- Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) s plicní embolizací nebo bez ní.
- Léčba nestabilní anginy pectoris a nonQ infarktu myokardu při současném podávání kyseliny acetylsalicylové.
- Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu při dialýze.
- Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI) včetně pacientů, kteří jsou léčeni konzervativně nebo s následnou PCI.

Přípravek je určen k léčbě dospělých a mladistvých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Profylaxe tromboembolické nemoci v chirurgii

- U nemocných s nižším rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka enoxaparinu sodného 2000 anti-Xa IU (20 mg) 1x denně ve formě podkožní injekce.
- Ve všeobecné chirurgii je třeba podat první injekci 2 hodiny před chirurgickým výkonem.

- U nemocných se zvýšeným rizikem tromboembolizmu (např. ortopedická chirurgie) je dávka enoxaparínu sodného 4 000 anti-Xa IU (40 mg) 1x denně ve formě podkožní injekce podané 12 hodin před operačním výkonem.
- Podávání enoxaparínu sodného v chirurgii obvykle trvá po dobu 7 až 10 dní.
U některých nemocných je vhodné delší podávání, ve kterém je možno pokračovat tak dlouho, dokud trvá nebezpečí tromboembolie.
- U nemocných po ortopedických operacích bylo prokázáno, že je výhodné kontinuální podávání enoxaparínu sodného 4 000 anti-Xa (40 mg) 1x denně po dobu 4-5 týdnů.

Profylaxe tromboembolické nemoci u nechirurgických nemocných

- U nemocných s akutním onemocněním interního či infekčního původu je doporučená dávka enoxaparínu sodného 4 000 anti-Xa IU (40 mg) 1 x denně formou podkožní injekce.
- Existuje velmi málo údajů o bezpečnosti a účinnosti profylaktického podávání této dávky pacientům starším 80 let a s tělesnou hmotností menší než 40 kg; podávání síly 4 000 anti-Xa IU (40 mg) 1x denně těmto pacientům se proto nedoporučuje.
Podávání přípravku by mělo trvat 10 ± 4 dny, při pokračujícím riziku tromboembolie je nutno postupovat individuálně.

Terapie hluboké žilní trombózy s plicní embolizací nebo bez ní

- Enoxaparin sodný se podává subkutánně buď v dávce 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně nebo dvakrát denně v dávce 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg).
U pacientů s komplikovaným tromboembolickým onemocněním se doporučuje podávání dávky 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně.
- Obvyklá doba podávání je 10 dní. Podle potřeby by měla být zahájena terapie perorálními antikoagulancii a terapie enoxaparinem sodným by měla pokračovat až do dosažení terapeutického účinku antikoagulancia - mezinárodní normalizační poměr (INR) 2 až 3.

Terapie nestabilní anginy pectoris a nonQ infarktu myokardu

Doporučená dávka enoxaparínu sodného je 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin formou subkutánní injekce při současném perorálním podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 100 až 325 mg jednou denně.

Terapie enoxaparinem sodným se podává minimálně po dobu 2 dnů a pokračuje do období klinické stabilizace. Obvyklá doba léčby je 2 až 8 dní.

Prevence trombózy v mimotělním oběhu při dialýze

Doporučená dávka enoxaparínu sodného je 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg).

U pacientů s vysokým rizikem krvácení je možno dávku snížit na 50 anti-Xa IU/kg (0,5 mg/kg) pro dvojitý cévní přístup nebo 75 anti-Xa IU/kg (0,75 mg/kg) pro jednoduchý cévní přístup.

Při hemodialýze je nutno podat enoxaparin sodný do arteriální linky na začátku dialýzy. Účinek této dávky je obvykle postačující pro dialýzu trvající 4 hodiny. Pokud se objeví fibrinové prstence, například u dialýzy delší než je běžné, je možno podat další dávku enoxaparínu sodného v množství 50 až 100 anti-Xa IU/kg (0,5 až 1 mg/kg).

Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací

Doporučená dávka enoxaparínu sodného je jednorázový bolus 30 mg IV + dávka 1 mg/kg SC, s následným podáním SC injekce 1 mg/kg každých 12 hodin (maximální dávka pro první dvě dávky je 100 mg SC v každé dávce, zbývající dávky jsou již 1 mg/kg SC). Pro dávkování u pacientů ≥ 75 let viz Zvláštní skupiny pacientů.

Je-li enoxaparin podáván spolu s trombolitikem (fibrin specifické či fibrin nespecifické), měl by být enoxaparin sodný podán mezi 15 minutami před a 30 minutami po začátku fibrinolytické terapie.

Všem pacientům by měla být co nejdříve podávána, pokud není kontraindikována, kyselina acetylsalicylová (75 – 325 mg jednou denně), jakmile byla stanovena diagnóza STEMI.

Doporučená délka podávání enoxaparinu sodného je 8 dní nebo do doby propuštění z nemocnice, podle toho, co nastane dříve.

Pacienti podstupující perkutánní koronární intervenci (PCI): pokud byl naposledy enoxaparin sodný SC podán před méně než 8 hodinami před inflací balonku, není potřeba žádná další dávka. Pokud bylo poslední podání v době delší než 8 hodin před inflací balonku, měl by být podán IV bolus 0,3 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti:

Bezpečnost a účinnost enoxaparinu sodného u dětí nebyla stanovena.

Starší pacienti:

Při léčbě akutního infarktu myokardu u pacientů ≥ 75 let se nepodává počáteční IV bolus. Úvodní dávka je 0,75 mg/kg SC každých 12 hodin (maximální dávka pro první dvě podání je 75 mg SC v každé z obou dávek, zbývající dávky jsou již 0,75 mg/kg SC).

Pro ostatní indikace: U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud nejsou zhoršeny renální funkce.

Renální insuficience:

- Renální insuficience závažného stupně**

U pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min je nutná úprava dávkování, neboť dochází k významnému zvýšení expozice enoxaparinu sodnému u těchto pacientů.

Následující úpravy dávkování jsou doporučeny pro terapeutická dávková rozmezí:

Standardní dávkování	Renální insuficience závažného stupně
100 anti-Xa IU/kg SC (1 mg/kg) dvakrát denně	100 anti-Xa IU/kg SC (1 mg/kg) jednou denně
150 anti-Xa IU/kg SC (1,5 mg/kg) jednou denně	100 anti-Xa IU/kg SC (1 mg/kg) jednou denně

Starší pacienti < 75 let (pouze pro akutní STEMI indikaci)

jednorázový IV bolus 30 mg + 1 mg/kg SC následovaný 1 mg/kg SC 2x denně (max. 100 mg v každé z obou SC dávek)	jednorázový IV bolus 30 mg + 1 mg/kg SC následovaný 1 mg/kg SC 1x denně (max. 100 mg pouze v první SC dávce)
---	--

Starší pacienti > 75 let (pouze pro akutní STEMI indikaci)

0,75 mg/kg SC 2x denně bez počátečního bolusu (max. 75 mg v každé z obou SC dávek)	1 mg/kg SC 1x denně bez počátečního bolusu (max. 100 mg pouze v první SC dávce)
--	---

Následující úpravy dávky jsou doporučeny pro profylaktické dávkování:

Standardní dávkování	Renální insuficience závažného stupně
4 000 anti-Xa IU SC (40 mg) jednou denně	2 000 anti-Xa IU SC (20 mg) jednou denně
2 000 anti-Xa IU SC (20 mg) jednou denně	2 000 anti-Xa IU SC (20 mg) jednou denně

Doporučené úpravy dávek se nepoužívají v indikaci profylaxe při hemodialýze.

- **Renální insuficience mírného a středně závažného stupně:**

Ačkoliv nejsou doporučeny úpravy dávkování u pacientů se středně závažným (clearance kreatininu 30-50 ml/min) a mírným (clearance kreatininu 50-80 ml/min) poškozením renálních funkcí, je vhodné pečlivé klinické monitorování.

Jaterní poškození:

Vzhledem k nedostatku klinických studií je třeba u pacientů s jaterním poškozením zvýšené opatrnosti.

Způsob podání:

Subkutánní injekce:

Enoxaparin sodný se podává formou subkutánní injekce při prevenci nebo léčbě hluboké žilní trombózy, léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu a při léčbě akutního infarktu myokardu s ST elevací.

Intravenózní injekce - bolus:

Při léčbě akutního infarktu myokardu s ST elevací se podává úvodní jednorázová intravenózní injekce – bolus a je okamžitě následována subkutánní injekcí.

Injekce do arteriální linky:

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

Nesmí se podávat intramuskulárně.

Předplněné jednorázové injekční stříkačky jsou připraveny k okamžitému použití. Při použití vícedávkové lahvičky se doporučuje použít vhodné injekční stříkačky, aby se zajistilo natáhnutí správného objemu léčiva.

Technika subkutánního podávání

Injekci je nejlépe podávat ležícímu pacientovi. Enoxaparin sodný se podává formou hluboké subkutánní injekce. Při použití 2 000 anti-Xa IU (20mg) a 4 000 anti-Xa IU (40mg) předplněných injekčních stříkaček se neodstraňuje vzduchová bublina ze stříkačky odstříknutím, aby nedošlo ke ztrátě léčivé látky. Je vhodné střídát pravou a levou anterolaterální či posterolaterální část břišní stěny.

Jehla se zavede celou svou délkou vertikálně do kožní řasy jemně vytvořené mezi palcem a ukazovákem. Jehlu je nutno vytáhnout z kožní řasy rovněž vertikálně. Následně se jehla zakryje ochranným pouzdrém, které se automaticky vysune. Řasu neuvolňovat, dokud není aplikace dokončena.

Poznámka: bezpečnostní systém, který uvolní ochranné pouzdro na zakrytí jehly, se aktivuje až tehdy, když se injekční stříkačka vyprázdní úplným stlačením pístu až na doraz.

Po aplikaci místo vpichu nemasírovat (viz Příbalová informace).

Technika intravenózní injekce - bolusu (pouze při indikaci akutní STEMI):

Enoxaparin sodný by měl být aplikován přes intravenózní linku. Neměl by být míchán či podáván společně s jinými léčivými. K zabránění možného smísení enoxaparínu sodného a jiných léčiv by měl být intravenózní přístup naplněn přiměřeným množstvím solného roztoku či dextrózy před a následně po intravenózní aplikaci enoxaparínu sodného k propláchnutí přístupu léčiva. Enoxaparin sodný může být bezpečně aplikován s fyziologickým roztokem (0,9%) či s 5% dextrózou.

Úvodní bolus 30 mg

Pro úvodní bolus 30 mg podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříkněte nadbytečný objem, tak aby stříkačka obsahovala pouze 30 mg (0,3 ml) enoxaparinu sodného. Dávku 30 mg lze pak podat přímo do intravenózní linky.

Dodatečný bolus při PCI v případě, že se poslední s.c. podání uskutečnilo více než 8 hodin před inflací balónku

Pokud se u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) uskutečnilo poslední s.c. podání enoxaparinu sodného více než 8 hodin před inflací balónku, je třeba podat dodatečný i.v. bolus 0,3 mg/kg.

Pro zajištění přesného odměření malého objemu injekce se doporučuje naředit léčivý přípravek na 3 mg/ml. K dosažení koncentrace 3 mg/ml při použití předplněných injekčních stříkaček obsahujících 60 mg enoxaparinu sodného se doporučuje použít infuzní vak o objemu 50 ml (např. použít fyziologický roztok (0,9%) nebo 5% vodný roztok dextrózy) následujícím způsobem:

Stříkačkou odeberte z infuzního vaku 30 ml roztoku a tento odebraný roztok odstraňte. Celý obsah předplněné injekční stříkačky obsahující 60 mg enoxaparinu sodného 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 intravenózní linky

Hmotnost [kg])	Požadovaná dávka (0,3 mg/kg) [mg]	Objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 3 mg/ml [ml]
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na enoxaparin sodný nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů.
- Krvácivé stavy či zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami hemostázy (s výjimkou diseminované intravaskulární koagulace, která není způsobena léčbou heparinem)
- Anamnestická trombocytopenie po enoxaparinu
- Aktivní peptický vřed nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
- Akutní infekční endokarditida
- Hemoragická cévní mozková příhoda

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- **Obecné:** Nízkomolekulární hepariny nelze volně zaměňovat, jelikož se liší svým výrobním postupem, molekulární hmotností, specifickou anti Xa aktivitou, jednotkami a dávkováním. To vede k rozdílným farmakokinetickým vlastnostem a s tím spojeným biologickým účinkům (například antitrombinové aktivitě, interakci s destičkami). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek.

Injekce enoxaparinu sodného, stejně jako všechna ostatní antikoagulantia, je nutné podávat s velkou obezřetností při onemocněních se zvýšenou tendencí ke krvácení, jako je např. porucha hemostázy, anamnéza peptického vředu, ischemický iktus v nedávné době, nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze, diabetická retinopatie, nedávný neurochirurgický výkon či oční operace. Stejně jako u jiných antikoagulantů se krvácení může vyskytnout kdekoli (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Dojde-li ke krvácení, je třeba lokalizovat jeho původ a nasadit odpovídající léčbu.

Heparin může suprimovat adrenální sekreci aldosteronu a vést k hyperkalémii, zejména u pacientů s diabetem mellitem, chronickým renálním selháním, preexistující metabolickou acidózou, zvýšenou koncentrací draslíku v plazmě, nebo u pacientů užívajících kalium šetřící diuretika. Riziko hyperkalémie se zvyšuje s trváním terapie, ale je obvykle reverzibilní. Pokud léčba trvá déle než 7 dní, měla by být koncentrace draslíku v plazmě u rizikových pacientů měřena před zahájením léčby heparinem a poté pravidelně v průběhu léčby.

- **Spinální/epidurální anestezie:** Podobně jako u ostatních antikoagulantů došlo vzácně při podávání enoxaparinu sodného při spinální/epidurální anestezii k výskytu regionálních 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 enoxaparinu sodného, při užití pooperačních epidurálních katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, inhibitory agregace krevních destiček nebo jiná antikoagulantia (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Riziko je také vyšší při opakovaných nebo traumatizujících punkcích míšního kanálu u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

Při plánování nebo provádění kontinuální epidurální nebo spinální anestezie při léčbě enoxaparinem je nejlépe provést zavedení nebo odstranění katetru před podáním enoxaparinu. Jinak je nutno vyčkat s prováděním zákroku na období nízké antikoagulační aktivity enoxaparinu. Zavedení či vynětí katetru by mělo následovat 10 - 12 hodin po podání profylaktické dávky enoxaparinu sodného, v případě podání vyšší dávky (100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) 2xd. či 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) 1xd.) by tento interval měl být 24 hodin. Následující dávku enoxaparinu je možno podat nejdříve za 2 hodiny po odstranění katetru. Pacient by měl být upozorněn, aby v případě výskytu příznaků neurologické poruchy (bolest zad v bederní oblasti páteře, znecitlivění nebo slabost dolních končetin, porucha funkce střeva nebo močového měchýře) okamžitě informoval lékaře. Pacient vyžaduje mimořádnou pozornost a časté monitorování neurologického nálezu. V případě podezření na příznaky hematomu v míšním kanálu je nutno provést urgentní diagnostiku a zahájit léčbu včetně provedení míšní dekomprese.

- **Trombocytopenie**
Enoxaparin sodný je třeba podávat s mimořádnou opatrností u nemocných s anamnézou trombocytopenie (s nebo bez trombózy) vyvolané standardním heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem. Riziko heparinem indukované trombocytopenie může trvat několik let. Pokud existuje anamnestické podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii, má in vitro provedený agregační destičkový test omezenou výpovědní hodnotu. Rozhodnutí, zda lze enoxaparin sodný podat, musí být učiněno pouze na základě konzultace s odborníkem.

Monitorování počtu destiček:

I u nízkomolekulárních heparinů existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem, proto je třeba uvážit pravidelné monitorování počtu destiček před léčbou i během léčby těmito látkami. Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby (nejčastěji okolo 10. dne), ale může být pozorováno podstatně dříve u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze. Důkladná anamnéza pacienta je tedy nezbytná.

Riziko recidivy trombocytopenie je také zvýšeno v případě opakovaného podání heparinu v posledních letech.

Monitorování počtu destiček je základní podmínkou indikace a dávkování.

Pokud je potvrzen signifikantní pokles počtu krevních destiček (30 – 50 % z počáteční hodnoty), musí být léčba enoxaparinem sodným okamžitě přerušena a pacient převeden na jinou terapii.

U pacientů bez trombocytopenie v anamnéze je doporučeno sledovat počet destiček 2x týdně.

U pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze platí následující:

Recidiva trombocytopenie, která není závislá na intervalu od předchozí trombocytopenie a druhu dříve podaného heparinu, může vzniknout náhle a může být velmi závažná.

Je proto důležité:

- pokud možno volit jinou antitrombotickou léčbu,
- pokud je léčba heparinem nezbytná, monitorovat počet destiček minimálně 1x denně a léčbu maximálně zkrátit a přejít co nejdříve na léčbu antagonisty vitamínu K,
- být v kontaktu se specializovanou hematologickou laboratoří.

Akutní heparinem indukovaná trombocytopenie

Vždy se jedná o naléhavou situaci vyžadující bezodkladné řešení, a to bez ohledu na výsledky agregačních testů prováděných in vitro. Rutinně jsou schopny provádět několik hodin trvající agregační testy pouze některé specializované laboratoře. Během této doby pokračuje riziko prohlubující se trombocytopenie, která může přejít i v trombózu.

- pokud je heparinová léčba nutná:

ve výjimečných případech může být aplikován další nízkomolekulární heparin, avšak i při negativních in vitro agregačních testech na zkříženou reaktivitu může přetrvávat trombocytopenie nebo vzniknout trombóza.

- pokud heparinová léčba není nevyhnutelná:

léčba heparinem má být neprodleně nahrazena perorálními antikoagulancii. Před dosažením stabilního účinku antagonistů vitamínu K mohou být podávány protideštičkové léky.

Substituce heparinu perorálními antikoagulancii

Klinické a laboratorní monitorování (protrombinový čas vyjádřený v INR) je nutné v souvislosti se stanovením účinku perorálních antikoagulancií. Vzhledem ke zpožděnému nástupu maximálního účinku antagonistů vitamínu K by měl být heparin podáván až do dosažení terapeutické hodnoty INR (2 - 3).

Stanovení aktivity anti-Xa faktoru:

Hemodialýza: dávkování musí být upraveno, pokud je anti-Xa aktivita pod 0,4 anti Xa IU/ml nebo nad 1,2 anti-Xa IU/ml.

• **Perkutánní koronární revaskularizace**

Pro zmírnění rizika krvácení hrozícího po vynětí cévního zavaděče po katetrizaci prováděné během léčby nestabilní anginy pectoris, non-Q infarktu myokardu a akutního infarktu myokardu s ST elevací dodržujte přesně doporučené intervaly mezi dávkami enoxaparinu sodného. 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 IV/SC podání enoxaparinu sodného. Pokud by měla léčba enoxaparinem sodným pokračovat, další dávka by neměla být podána dříve než 6 až 8 hodin po

odstranění sheatu. V místě výkonu by měly být sledovány známky krvácení či vytváření hematomu.

- **Laboratorní testy**

Při podávání profylaktických dávek neovlivňuje enoxaparin sodný signifikantně čas krvácivosti ani ostatní komplexní koagulační testy, nemá vliv na destičkovou agregaci ani neovlivňuje významně vazbu fibrinogenu na destičky.

Při použití vyšších dávek enoxaparinu sodného se může vyskytnout prodloužení časů APTT či ACT, toto prodloužení však není v korelaci s použitou dávkou přípravku, a je proto nevhodné k monitoraci aktivity enoxaparinu sodného.

- **Náhrada srdeční chlopně**

Nejsou k dispozici data týkající se bezpečnosti a účinnosti podávání enoxaparinu sodného v prevenci tromboembolismu u pacientů s chlopenní náhradou. Podávání enoxaparinu sodného se proto v těchto případech nedoporučuje. (viz též 4.6 Těhotenství a kojení).

Opatření při použití

- Nepodávat intramuskulárně.
- Podobně jako u ostatních antikoagulancií je třeba podávat injekce s enoxaparinem sodným jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby a s velkou obezřetností za stavů se zvýšenou tendencí ke krvácení jako je:
 - poruchy hemostázy
 - anamnéza peptického vředu
 - ischemický iktus v nedávné době
 - nekontrolovaná těžká hypertenze
 - diabetická retinopatie
 - neurochirurgický výkon či oční operace v nedávné době.
- Opatrnosti je též třeba při podávání enoxaparinu pacientům s renální a jaterní nedostatečností.
- V případě akutního infekčního nebo revmatického onemocnění je profylaktické podání enoxaparinu indikováno, pokud je tento stav spojen s nejméně jedním následujícím tromboembolickým rizikovým faktorem:
 - věk nad 75 let
 - nádorové onemocnění
 - tromboembolie v anamnéze
 - obezita
 - hormonální terapie
 - srdeční selhávání
 - chronická respirační nedostatečnost

- **Krvácení u starších pacientů**

V profylaktickém dávkovém rozmezí nebyla u starších pacientů pozorována zvýšená tendence ke krvácení. Větší riziko krvácení u starších pacientů (zejména ve věku nad 80 let) může být v terapeutickém dávkovém rozmezí. Doporučuje se pečlivé klinické monitorování (viz 4.2 Dávkování a způsob podání: Starší pacienti a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Starší pacienti).

- **Renální insuficience**

U pacientů se sníženými renálními funkcemi dochází ke zvýšení expozice enoxaparinem sodným a tím ke zvýšení rizika krvácení. Protože expozice enoxaparinem sodným je významně zvýšena u závažné renální insuficience (clearance kreatininu <30 ml/min), doporučuje se při terapeutickém i profylaktickém dávkování úprava dávky. Ačkoliv nejsou nutné úpravy dávkování u pacientů s mírným (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a středně závažným (clearance kreatininu 30-50 ml/min) stupněm snížení renálních funkcí, doporučuje se pečlivé klinické monitorování (viz 4.2 Dávkování a způsob podání: Renální insuficience a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Renální insuficience).

- **Nízká hmotnost**

Zvýšená expozice enoxaparinem sodným při profylaktickém dávkování (kdy dávky nebyly upraveny s ohledem na tělesnou hmotnost) byla pozorována u žen s nízkou hmotností (< 45 kg) a mužů s nízkou hmotností (< 57 kg). To může vést ke zvýšenému riziku krvácení, a proto se u těchto pacientů doporučuje pečlivé klinické sledování (viz 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Hmotnost).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučované lékové kombinace

- **Kyselina acetylsalicylová** (systémové salicyláty)
Zvyšuje se riziko krvácení (inhibice agregace destiček a poškození gastrointestinální sliznice salicyláty). Nicméně v indikaci léčby nestabilní anginy pectoris a nonQ infarktu myokardu se podává současně s enoxaparinem 100 - 325 mg kyseliny acetylsalicylové.
Je třeba podávat nesalicylovaná antipyretická analgetika.
- **Nesteroidní antirevmatika** (systémově podávaná)
Zvyšuje se riziko krvácení (inhibice agregace destiček a poškození gastrointestinální sliznice nesteroidními antirevmatiky).
- **Dextran 40** (parenterální podání)
Zvyšuje se riziko krvácení (inhibice koagulace a destičkových funkcí)
- **Ticlopidin, Clopidogrel**
Zvyšuje se riziko krvácení (inhibice destičkových funkcí)

Pokud je současné užívání těchto přípravků nevyhnutelné, je nutno pacienta pečlivě klinicky i laboratorně monitorovat.

Lékové kombinace vyžadující opatrnost při podávání

- **Systémové glukokortikoidy**
Zvyšuje se riziko specifické pro terapii glukokortikoidy při podávání vysokých dávek či dlouhodobém podávání déle než 10 dnů.
- **Trombolytika, perorální antikoagulancia, antagonisté glykoprotein IIb/IIIa receptorů a ostatní protideštičkové léky** (při léčbě nestabilní anginy pectoris a nonQ infarktu myokardu)

Pokud jsou tyto kombinace indikovány, je třeba podávat enoxaparin sodný za pečlivého klinického a laboratorního sledování.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly známky fetotoxicity a teratogenity.

U gravidních potkanů dochází k minimálnímu přechodu ³⁵S-enoxaparinu přes placentu k plodu.

U žen nebyly během druhého trimestru těhotenství zjištěny známky přechodu enoxaparinu sodného přes placentární bariéru. Informace týkající se prvního a třetího trimestru nejsou dostupné.

Vzhledem k tomu, že neexistují odpovídající dobře kontrolované studie u těhotných žen a protože studie na zvířatech nejsou plně použitelné u lidí, je možno tento přípravek používat během těhotenství pouze pokud prospěch z léčby převáží možné riziko pro plod.

V klinické studii u těhotných žen s náhradou srdeční chlopně, které dostávaly enoxaparin sodný (100 anti-XaIU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) jako prevenci tromboembolismu, se u dvou žen vytvořily tromby, které způsobily zablokování chlopně, s následnou smrtí pacientky. Protože nejsou k dispozici další data o dávkování, účinnosti a bezpečnosti přípravku za těchto okolností, podávání enoxaparinu sodného pacientům s chlopní náhradou se nedoporučuje.

Těhotné ženy s mechanickou náhradou srdeční chlopně

Použití injekcí enoxaparínu v prevenci tromboembolismu u těhotných žen s mechanickou náhradou srdeční chlopně nebylo přiměřeně studováno. V klinické studii u těhotných žen s náhradou srdeční chlopně, které dostávaly enoxaparín sodný (100 anti-XaIU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně) jako prevenci tromboembolismu, se u dvou žen z osmi vytvořily tromby, které způsobily zablokování chlopně, s následnou smrtí pacientky a plodu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny ojedinělé případy trombózy chlopní u těhotných žen s mechanickou náhradou srdeční chlopně, které dostávaly enoxaparín v prevenci tromboembolismu. U těhotných žen s mechanickou náhradou srdeční chlopně může být vyšší riziko tromboembolismu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Kojení

U potkanů během kojení je hladina ³⁵S-enoxaparínu sodného nebo značených metabolitů v mléku velmi nízká.

Není známo, zda je u lidí mateřským mlékem vylučován enoxaparín sodný v nezměněné formě. Perorální absorpce enoxaparínu sodného není pravděpodobná. Přesto by mělo být pro jistotu doporučeno kojícím ženám léčeným enoxaparínem sodným přerušit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Enoxaparín sodný neovlivňuje pozornost při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Enoxaparín byl hodnocen u více než 15 000 pacientů, kteří ho dostávali v klinických studiích. Studie zahrnovaly: 1776 případů profylaxe hluboké žilní trombózy po ortopedické nebo břišní operaci u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací, 1169 případů profylaxe hluboké žilní trombózy u akutních pacientů se závažně omezenou mobilitou, 559 případů léčby hluboké žilní trombózy s plicní 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.

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

Nežádoucí účinky pozorované v těchto klinických studiích a nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou shrnuty níže.

Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly hlášeny po uvedení na trh, jsou uvedeny pod frekvencí „Vzácné“.

Krvácení

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

Stejně jako u ostatních antikoagulancií se krvácení může vyskytnout ve spojitosti s přítomnými rizikovými faktory, kterými jsou: organické léze se sklonem ke krvácení, invazivní procedury nebo současná léčba léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu (viz bod 4.4 a bod 4.5).

System orgánových tříd MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u medicínských pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	Léčba pacientů s nestabilní anginou a non-Q MI	Léčba pacientů s akutním STEMI
<i>Cévní poruchy</i>	<i>Velmi časté:</i> Krvácení * <i>Vzácné:</i> Retroperitoneální krvácení	<i>Časté:</i> Krvácení *	<i>Velmi časté:</i> Krvácení * <i>Méně časté:</i> Intrakraniální krvácení Retroperitoneální krvácení	<i>Časté:</i> Krvácení * <i>Vzácné:</i> Retroperitoneální krvácení	<i>Časté:</i> Krvácení * <i>Méně časté:</i> Intrakraniální krvácení Retroperitoneální krvácení

* jako je hematoma, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematoma v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení.

Po uvedení na trh byly dále hlášeny nežádoucí účinky:

Vzácné: při současném použití enoxaparínu sodného a spinální/epidurální anestézie nebo spinální punkce byly hlášeny případy spinálního hematomu (nebo neuroaxiálního hematomu). Tyto účinky se projeví různým stupněm neurologických postižení včetně dlouhodobé nebo permanentní paralýzy (viz bod 4.4).

Trombocytopenie a trombocytóza

System orgánových tříd MedDRA	Profylaxe u chirurgických pacientů	Profylaxe u medicínských pacientů	Léčba pacientů s DVT s nebo bez PE	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> Trombocytóza * <i>Časté:</i> Trombocytopenie	<i>Méně časté:</i> Trombocytopenie	<i>Velmi časté:</i> Trombocytóza * <i>Časté:</i> Trombocytopenie	<i>Méně časté:</i> Trombocytopenie	<i>Časté:</i> Trombocytóza * Trombocytopenie <i>Velmi vzácné:</i> Imunoalergická trombocytopenie

* vzestup krevních destiček > 400 g/l

Po uvedení na trh byly dále hlášeny nežádoucí účinky:

Vzácné: Případy imunoalergické trombocytopenie s trombózou; někdy byla trombóza komplikována orgánovým infarktem nebo ischemií končetin (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné nežádoucí účinky

System orgánových tříd MedDRA	Všechny indikace
Poruchy imunitního	<i>Časté:</i> alergická reakce

systemu	<i>Vzácné:</i> anafylaktická / anafylaktoidní reakce
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Velmi časté:</i> zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz**)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> kopřivka, svědění, erytém <i>Méně časté:</i> bulózní dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> hematom v místě vpichu, bolest v místě vpichu, jiné reakce v místě vpichu* <i>Méně časté:</i> lokální podráždění, nekróza kůže v místě vpichu
Vyšetření	<i>Vzácné:</i> hypekalémie

* např. edém v místě vpichu, krvácení, hypersenzitivita, zánět, rezistence, bolest nebo reakce (NOS)

** hladiny transamináz > 3krát nad horní hranici normy

Po uvedení na trh byly dále hlášeny nežádoucí účinky:

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné:

- Kožní vaskulitida, kožní nekróza vyskytující se obvykle v místě vpichu (tento jev bývá obvykle předcházen purpurou nebo erytematózními plaky, místo je infiltrováno a je bolestivé). Léčba enoxaparinem sodným musí být ukončena.
- Uzlíky v místě vpichu (zánětlivé uzlíky, které nejsou cysticky ohraničeným enoxaparinem sodným).

4.9 Předávkování

Příznaky a závažnost

Náhodné předávkování enoxaparinem sodným po intravenózním, mimotělním či podkožním podání může vést ke krvácivým komplikacím.

Antidota a léčení

Antikoagulační efekt může být z velké části neutralizován pomalým intravenózním podáním protaminu. Dávka protaminu závisí na dávce aplikovaného enoxaparínu sodného, 1 mg protaminu neutralizuje antikoagulační účinek 100 anti-Xa IU (1 mg) enoxaparínu sodného, pokud byl enoxaparin podán během 8 předchozích hodin. Jestliže byl enoxaparin podán 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) enoxaparínu sodného (viz informace pro užití pro protaminové soli). Po uplynutí 12 hodin od injekce enoxaparínu sodného se už podání protaminu nedoporučuje. Nicméně ani vysokými dávkami protaminu není nikdy úplně neutralizován anti-Xa účinek enoxaparínu sodného (maximálně kolem 60%). Při rozhodování o nezbytnosti a dalším dávkování protaminu lze spíše než z výsledku anti-Xa a anti-II vycházet z klinické odpovědi pacienta. Lékař by měl také uvážit, že se množství enoxaparínu v organismu sníží po 8 hodinách na 50 % a po 12 hodinách na 33 % nebo méně. Dávku protaminu je třeba upravit v závislosti na době od aplikace enoxaparínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotikum, heparinová skupina, ATC kód : B01A B05

Enoxaparin sodný je nízkomolekulární heparin, který se od standardního heparinu odlišuje svojí intenzitou antitrombotické a antikoagulační aktivity. Má střední molekulární hmotnost přibližně 4500 daltonů.

Léčivou látkou je sodná sůl. Rozdělení molekulové hmotnosti je následující:

<2000 daltonů	≤20%
2000 – 8000 daltonů	≥68%
>8000 daltonů	≤18%

Enoxaparin sodný se získává alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu získaného ze střevní sliznice vepřů. Jeho struktura je charakterizována skupinou 2-O-sulfo-4-enepyranosuronové kyseliny na neredukčním konci a 2-N,6-O-disulfo-D-glukosaminem na redukčním konci řetězce. Přibližně 20% (v rozmezí mezi 15 – 25%) struktury enoxaparinu obsahuje 1,6-anhydro derivát na redukčním konci polysacharidového řetězce.

Je charakterizován vysokou anti-Xa aktivitou (přibližně 100 IU/mg) a nízkou anti-IIa nebo antitrombinovou aktivitou (přibližně 28 IU/mg). 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 protisrážlivé a protizánětlivé vlastnosti enoxaparinu sodného. Tyto vlastnosti zahrnují ATIII-dependentní inhibici jiných koagulačních faktorů jako je faktor VIIa, indukci uvolňování endogenního 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 enoxaparinu. Poměr mezi těmito dvěma aktivitami je 3,6.

V dávkách doporučených pro jednotlivé indikace neprodlužuje enoxaparin sodný čas krvácivosti. V profylaktických dávkách neovlivňuje signifikantně APTT. Nemá vliv na destičkovou agregaci a vazbu fibrinogenu na destičky.

Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací (STEMI)

Ve velké multicentrické studii bylo randomizováno 20479 pacientů se STEMI vhodných k fibrinolytické léčbě k užívání enoxaparinu sodného v jednorázovém bolusu 30 mg intravenózně společně s dávkou 1 mg/kg SC a následně 1,0 mg/kg SC každých 12 hodin nebo k intravenóznímu podávání nefrakcionovaného heparinu v dávce přizpůsobené dle hodnot aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) po dobu 48 hodin. Všichni pacienti byli zároveň minimálně 30 dní léčeni kyselinou acetylsalicylovou. Dávkování enoxaparinu bylo uzpůsobeno u pacientů s těžkou renální insuficiencí a u starších pacientů ≥ 75 let. SC injekce enoxaparinu byly podávány až do propuštění z nemocnice nebo po dobu maximálně 8 dnů (co nastalo dříve).

4716 pacientů podstoupilo perkutánní koronární intervenci při zaslepené antitrombotické medikaci. Proto byla u pacientů na enoxaparinu provedena PCI na enoxaparinu (bez záměny) s použitím režimu z předchozích studií, t.j. bez další dávky, pokud poslední SC aplikace byla podána v době kratší než 8 hodin před inflací balonku. Pokud byla poslední SC aplikace podána více než 8 hodin před inflací balonku, byl přidán IV bolus 0,3 mg/kg.

Enoxaparin sodný ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem významně snížil výskyt kombinovaného primárního cíle, složeného z úmrtí z jakýkoliv příčin nebo opakovaného infarktu myokardu během prvních 30ti dní po randomizaci (9,9% ve skupině s enoxaparinem, v porovnání s 12,0% ve skupině s nefrakcionovaným heparinem) se snížením relativního rizika o 17% ($p < 0,001$).

Léčebný benefit enoxaparinu, měřený výslednou účinností, se projevil během 48 hodin, kdy došlo k 35% snížení relativního rizika opakovaného infarktu myokardu při srovnání s nefrakcionovaným heparinem ($p < 0,001$).

Pozitivní účinek enoxaparinu na primární cíl byl konzistentní napříč hlavními podskupinami včetně věku, pohlaví, lokalizace infarktu, anamnézy diabetu, anamnézy předchozího infarktu myokardu, typu podaného fibrinolytika a doby do zahájení léčby studovaným léčivem.

Byl prokázán významný léčebný benefit enoxaparinu při srovnání s nefrakcionovaným heparinem, jak u pacientů, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci během 30ti dní po randomizaci (23% snížení relativního rizika), tak u pacientů s konzervativní léčbou (15% snížení relativního rizika, $p = 0,27$ pro interakci).

Poměr kombinovaného cíle složeného z úmrtí, opakovaného infarktu myokardu a intrakraniálního krvácení 30. den (měřen čistý klinický benefit) byl významně nižší ($p < 0,0001$) u skupiny s enoxaparinem (10,1%) při srovnání se skupinou s heparinem (12,2%), což představuje 17% snížení relativního rizika ve prospěch enoxaparinu.

Přínosný vliv enoxaparinu na primární cíl pozorovaný během prvních 30 dnů léčby přetrvával po dobu 12 měsíců následného sledování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

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

Kvantitativní stanovení anti-Xa a anti-IIa farmakokinetických účinků bylo provedeno validovanými amidolytickými metodami se specifickými substráty a standardem enoxaparinu kalibrovaným proti mezinárodnímu standardu pro nízkomolekulární hepariny (NIBSC).

Biologická dostupnost a absorpce:

Absolutní biologická dostupnost enoxaparinu sodného po jeho podkožní aplikaci je na základě anti-Xa aktivity blízká 100%. Injekční objem a koncentrace dávky nad rozmezí 10 000 – 20 000 anti-Xa IU/ml (100-200 mg/ml) neovlivňuje farmakokinetické parametry u zdravých dobrovolníků.

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 anti-Xa IU/ml po jednorázové podkožní aplikaci dávky 2 000 anti-Xa IU (20 mg), 4 000 anti-Xa IU (40 mg) a 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) a 150 anti-Xa IU/kg (1.5 mg/kg).

30 mg IV bolus okamžitě následovaný SC podáním 1 mg/kg každých 12 hodin poskytuje počáteční vrchol anti-Xa hladiny přibližně 1,16 IU/ml ($n=16$) a průměrnou expozicí korespondující s 88% rovnovážného stavu. Rovnovážný stav je dosažen druhý den léčby.

Ukázalo se, že farmakokinetika enoxaparinu je mimo doporučená dávková rozmezí lineární a v rámci jednoho organismu i mezi různými pacienty se vyznačuje nízkou variabilitou. Po opakovaném subkutánním podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) 1x denně a 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) 1x denně u zdravých dobrovolníků je dosaženo ustáleného stavu 2. den při průměrné expozici asi o 15 % vyšší než po jednotlivé dávce, přičemž plazmatické hladiny aktivity enoxaparinu po dosažení ustáleného stavu lze dobře predikovat na základě farmakokinetiky jednotlivé dávky. Po opakovaném subkutánním podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) 2x 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. Tento rozdíl v ustáleném stavu odpovídá farmakokinetice enoxaparinu sodného a je v terapeutickém rozmezí.

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 opakovaném podání 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně resp. 0.19 IU/ml při 150 anti-Xa IU/kg (1.5 mg/kg) jednou denně.

Distribuce

Distribuční objem anti-Xa aktivity enoxaparínu sodného je asi 5 litrů a blíží se celkovému objemu krve.

Eliminace a metabolismus

Enoxaparín sodný 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 6-hodinové intravenózní infúze.

Eliminace je jednofázová s poločasem asi 4 hodiny po jednorázovém subkutánním podání až asi 7 hodin po opakované dávce.

Enoxaparín sodný se metabolizuje zejména v játrech desulfací a/nebo depolymerizací na látky o nižší molekulární hmotnosti s výrazně sníženou biologickou účinností. Renální clearance účinných metabolitů představuje pouze 10 % podané dávky, přičemž celková renální exkrece účinných i neúčinných metabolitů činí 40 % podané dávky.

Vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

• **Starší pacienti:**

Výsledky analýzy farmakokinetických dat ukazují, že kinetický profil enoxaparínu sodného 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 enoxaparínu sodného (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití: Krvácení u starších pacientů, 4.2 Dávkování a způsob podání: Starší pacienti a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Renální insuficience).

• **Renální insuficience:**

Lineární vztah mezi plazmatickou clearance anti-Xa a clearance kreatininu v rovnovážném stavu ukazuje, že zhoršení renálních funkcí vede ke snížení clearance enoxaparínu sodného. Po opakovaném s.c. podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) 1x denně je anti Xa-expozice hodnocená podle AUC v rovnovážném stavu mírně zvýšená u lehké (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a středně závažné (clearance kreatininu 30-50 ml/min) renální nedostatečnosti. U pacientů trpících závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je AUC v ustáleném stavu signifikantně zvýšena v průměru o 65 % po opakovaném podání 4 000 anti-Xa IU (40 mg) jednou denně s.c. (viz.4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití: Renální insuficience; 4.2 Dávkování a způsob podání: Renální insuficience.)

• **Hmotnost:**

V důsledku nižší, váze přizpůsobené clearance u obézních pacientů při subkutánní aplikaci, dochází u obézních zdravých dobrovolníků (BMI 30-48 kg/m²) po opakovaném subkutánním podání 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) 1x denně k mírnému zvýšení průměrné AUC aktivity anti-Xa oproti kontrolní skupině neobézních pacientů, přestože Amax není zvýšeno.

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 50 % vyšší u žen vážících < 45 kg a o 27 % vyšší u mužů vážících < 57 kg ve srovnání s normálně vážícími pacienty (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití: Nízká hmotnost).

• **Hemodialýza:**

V jedné studii byl po jednorázovém intravenózním podání dávky 25 nebo 50 anti-Xa IU/kg (0,25 nebo 0,50 mg/kg) naměřený eliminační poločas stejný, ale AUC 2x vyšší ve srovnání se kontrolní populací

Farmakokinetické interakce:

Mezi enoxaparínem a trombolitiky nebyly při současném podání pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily kancerogenní potenciál enoxaparinu.

Enoxaparin nebyl mutagenní v *in vitro* testech včetně Ames testu, testu pokročilé mutace lymfatických buněk u myši a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů, a v *in vivo* testu chromozomální aberace kostní dřeně u potkanů.

Bylo zjištěno, že enoxaparin nemá žádný vliv na fertilitu nebo reprodukční schopnost samců a samic potkanů při s.c. dávkách do 20 mg/kg/den. Byly prováděny studie teratogenity u březích potkanů a králíků při s.c. dávkách enoxaparinu do 30 mg/kg/den; teratogenní účinky nebo fetotoxicita enoxaparinu nebyly prokázány.

Kromě antikoagulačních účinků enoxaparinu se v 13-ti týdenní studii subkutánní toxicity enoxaparinu v dávce 15 mg/kg/den u potkanů a psů a v 26-ti týdenní studii subkutánní a intravenózní toxicity v dávce 10 mg/kg/den u potkanů a opic nevyskytly žádné nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Subkutánní injekce:

NEMÍCHAT S JINÝMI PŘÍPRAVKY.

Intravenózní injekce – bolus (pouze pro akutní STEMI indikaci):

Enoxaparin sodný může být bezpečně podán s fyziologickým roztokem (0,9%) nebo 5% dextrózou ve vodě.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Předplněné injekční stříkačky nezmrazujte.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná injekční stříkačka pro jednorázové použití s plastickým pístem a pouzdem, které automaticky zakryje jehlu po vyprázdnění stříkačky, plastický přířez, krabička.

Velikost balení:

2x 2 000 anti-Xa IU/0,2 ml	a	10x 2 000 anti-Xa IU/0,2 ml	a	50x 2 000 anti-Xa IU/0,2 ml
2x 4 000 anti-Xa IU/0,4 ml	a	10x 4 000 anti-Xa IU/0,4 ml	a	50x 4 000 anti-Xa IU/0,4 ml
2x 6 000 anti-Xa IU/0,6 ml	a	10x 6 000 anti-Xa IU/0,6 ml	a	50x 6 000 anti-Xa IU/0,6 ml
2x 8 000 anti-Xa IU/0,8 ml	a	10x 8 000 anti-Xa IU/0,8 ml	a	50x 8 000 anti-Xa IU/0,8 ml
2x 10 000 anti-Xa IU/1 ml	a	10x 10 000 anti-Xa IU/1 ml	a	50x 10 000 anti-Xa IU/1 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/250/93 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.3.1993 / 31.10.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.12.2010