Sp. zn. sukls335080/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Losmina 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Losmina 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Losmina 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Losmina 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Losmina 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ¨

2 000 IU (20 mg) /0,2 ml
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 2 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 20 mg) v 0,2 ml vody pro injekci.
4 000 IU (40 mg) /0,4 ml
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 4 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 40 mg) v 0,4 ml vody pro injekci.
6 000 IU (60 mg) /0,6 ml
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 6 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 60 mg) v 0,6 ml vody pro injekci.
8 000 IU (80 mg) /0,8 ml
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 8 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 80 mg) v 0,8 ml vody pro injekci.
10 000 IU (100 mg) /1,0 ml
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 100 mg) v 1,0 ml vody pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

Sodná sůl enoxaparinu je biologická látka vyrobená alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu získaného ze střevní sliznice prasat.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Losmina je indikován u dospělých:
- Prevence venózní tromboembolické nemoci v chirurgii u pacientů se středním a 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 revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat 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 dialýzy.
- 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 tromboembolismu 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 (1mg/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, rekurentnín 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).

U prodloužené léčby hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním má lékař u pacienta pečlivě posoudit individuální riziko tromboembolie a krvácivosti.

Doporučená dávka je 100 IU/kg (1mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcí po dobu 5 až 10 dní a následně se podává 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu 6 měsíců. Přínos pokračující antikoagulační terapie má být znovu posouzen 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 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 enoxaparinu100 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 perorální nasycovací dávkou 150-300 mg (u pacientů bez předcházející léčby kyselinou salicylovou) 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 subkutánně (s.c.). Následně se 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. Pokud se sodná sůl

enoxaparinu podává spolu s trombolytikem (fibrin specifickým nebo fibrin nespecifickým) měla by se podat v časovém rozmezí 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby.

- Dávkování u pacientů ve věku ≥ 75 let je uvedeno v bodu „Starší pacienti“.
- U pacientů léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) není potřebná žádná dodatečná dávka, pokud by byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně před méně než osmi hodinami před insuflací balónu. Pokud byla sodná sůl enoxaparinu naposledy podána subkutánně 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.

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 subkutánně, potom pro zbývající další dávky je doporučené dávkování 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutánně). Dávkování u starších pacientů s poruchou funkce ledvin je uvedeno níže v bodu „Porucha funkce ledvin“ a v bodu 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.

Tabulka s dávkováním 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 (1mg/kg) tělesné hmotnosti s.c. jednou denně
Léčba nestabilní anginy pectoris 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 doporučeného dávkování 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
Losmina se nesmí podávat intramuskulárně.

K profylaxi venózní tromboembolické choroby po chirurgickém zákroku, k prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním, k léčbě DVT a PE, k léčbě nestabilní anginy pectoris 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.

- s.c. injekční technika:

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

Pokud používáte předplněnou injekční stříkačku, před podáním injekce z ní neodstřikujte vzduchovou bublinu, aby se zabránilo ztrátám léku. Pokud je potřeba upravit množství léku, které se má podat, podle tělesné hmotnosti pacienta, použijte na dosáhnutí požadovaného množství kalibrovanou injekční stříkačku a přebytečné množství odstraňte před podáním injekce. 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 injekce je kompletně aplikována. Po podání injekce místo podání nemasírujte.

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

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

- 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.
Sodná sůl enoxaparinu se má podat do i.v. linky. Nemá se míchat ani podávat spolu s jinými léky. Na zabránění možností smíchání sodné soli enoxaparinu s jinými léky se musí vybraný intravenózní přístup před i po aplikaci sodné soli enoxaparinu promýt dostatečným množstvím solného roztoku nebo roztoku dextrózy na vyčištění přístupu pro lék. Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podat spolu s normálním roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok) (0,9%) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy.

- Úvodní bolus 3 000 IU (30 mg)

Pro úvodní bolus 3000 IU (30 mg) podávaný pomocí kalibrované předplněné injekční stříkačky odstříkněte 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.

- Dodatečný bolus 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 dodatečný 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 balónu.

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) sodné soli enoxaparinu 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 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, který má být injekčně podán intravenózní linkou po naředění, je připraven na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg) / ml

Hmotnost	**Požadovaná dávka 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**Objem, který má být podán po naředění na konečnou koncentraci 300 IU (3 mg) / ml**
[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 perorálními 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/epidurálníanestezii nebo lumbální punkci

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia v kontextu epidurální/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 12h.
  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 anestezií.

- *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:

- s hypersenzitivitou na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s anamnézou heparinem indukované trombocytopenii (HIT) zprostředkované 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 známým výskytem nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneuryzmem 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 léku*

Pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků by měl být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

- *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,

dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Následkem toho mají rozdílnou farmakokinetiku a biologickou aktivitu (například antitrombinovou aktivitu, interakci s trombocyty). Je třeba proto zvláště věnovat pozornost návodu k použití pro každý přípravek a dodržovat ho.

- *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 kontraindikovano (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. sodná sůl danaparoidu nebo lepirudin).

- *Monitorování počtu trombocytů*

U onkologických pacientů s počtem trombocytů pod 80 g/l lze antikoagulační léčbu zvážit pouze případ od případu a doporučuje se pacienty pečlivě sledovat.
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 tromboembolismu, 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 léky 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 koagulačního času (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 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) 1 x denně či nižší. Riziko může být vyšší při podávání vyšších dávek sodné soli enoxaparinu, při užití pooperačních epidurálních katetrů nebo při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu, jako jsou NSAID, opakovaných epidurálních/spinálních punkcích nebo u pacientů s anamnézou spinálních operací nebo se spinální deformitou.

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 punkci 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 (znecitlivění 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 sheath odstraněn okamžitě. Pokud je použita manuální kompresní metoda, sheath 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 sheathu. 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 tromboprofylaxe nebylo dostatečně prozkoumáno. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým byla podávána sodná sůl enoxaparinu za účelem tromboprofylaxe, 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 tromboprofylaxe 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, které zablokovaly chlopeň a způsobily smrt matky a plodu. Po uvedení léku na trh se u těhotných žen s umělou mechanickou srdeční chlopní, kterým se podával profylakticky sodnou 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 spolehlivé 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 tromboembolismu. Bezpečnost a účinnost profylaktických dávek u obézních pacientů (BMI > 30 kg/m^2) nebyla úplně stanoven a neexistuje konsenzus, pokud jde o úpravu dávek. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat projevy a příznaky tromboembolismu.

- *Hyperkalemie*

Heparin 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.

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.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, což znamená v podstatě "bez sodíku".

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 pečlivé příslušné klinické a laboratorní monitorování. K takovým léčivům patří:

- systémové salicyláty, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně ketorolaku,
- jiná trombolytika (např. altepláza, retepláza, streptokináza, tenekteplá za, 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 barierou 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 jejího 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 absorbce sodné soli enoxaparinu je nepravděpodobná. Losmina se může používat během kojení.

Fertilita

Neexistují klinické údaje související se sodnou solí enoxaparinu 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 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 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 hluboké žilní trombózy po operaci nebo u akutních pacientů se závažným omezením mobility byla 4 000 IU (40 mg) subkutánně 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) subkutánně každých 12 hodin, nebo dávku 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutánně jednou denně.
V klinických studiích léčby nestabilní anginy a non-Q infarktu myokardu byly podávány dávky 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutánně 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) subkutánně 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 při prodloužené léčbě DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je podobný bezpečnostnímu profilu 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 (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥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: eozinofílie*
- 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 dermatitída
- 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 kosterní a svalové 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)

<u>Popis vybraných nežádoucích reakcí</u>

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 ≥ 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 léků 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	*Velmi časté:* **krvácení** [α] *Vzácné:* **retroperitoneální krvácení**	*Časté:* **krvácení** [α]	*Velmi časté:* **krvácení** [α] *Méně časté:* **intrakraniální krvácení** **retroperitoneální krvácení**	Časté[b] : **krvácení**	*Časté:* **krvácení** [α] *Vzácné:* **retroperitoneální krvácení**	*Časté:* **krvácení** [α] *Méně časté:* **intrakraniáln** **krvácení** **retroperitone** **ní krvácení**

[α]: jako je hematom, ekchymóza jinde než v místě vpichu, hematom v místě vpichu, hematurie, epistaxe a gastrointestinální krvácení

[b] : frekvence vycházející z retrospektivní studie s registrem zahrnujícím 3526 pacientů (viz bod 5.1)

Trombocytopenie a trombocytóza

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 paci s akutním STEMI
Poruchy krve a lymfatického systému	*Velmi časté:* **trombocytóza** [β] *Časté:* **trombocytopenie**	*Méně časté:* **trombocytopenie**	*Velmi časté:* **trombocytóza** [β] *Časté:* **trombocytopenie**	*Není známo:* **trombocytopenie**	*Méně časté:* **trombocytopenie**	*Časté:* **trombocyt** **trombocyt** **nie** *Velmi vzác* **imunoaler** **trombocyc**

[β]: vzestup krevních destiček > 400 x 10^9/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 na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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. 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 informace o předepisování solí protaminu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotikum, heparinová skupina, ATC kód: B01AB05.

Losmina je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Státní ústav pro kontrolu léčiv

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. Léčivá látka je sodná sůl.

V in vitro purifikovaném systému 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 inhibitoru 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 léčení na venózní tromboembolickou chorobu, dostávalo během hospitalizace na začátku subkutánně 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 subkutánně, 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.

	sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. n (%)	**placebo jednou denně s.c. n (%)**
Všichni pacienti léčeni prodlouženou profylaxí	90 (100)	89 (100)
celkové VTE	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 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 fázi studie byl 12,0 % (n=20) ve skupině placeba 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 onemocnění (definovaného jako vzdálenost chůze <10 metrů za ≤3 dny). Tato studie zahrnovala 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.

	sodná sůl enoxaparinu 2 000 IU (20 mg) jednou denně s.c. n (%)	**sodná sůl enoxaparinu 4 000 IU (40 mg) jednou denně s.c. n (%)**	**placebo n (%)**
všichni léčení interní pacienti během akutního onemocnění	287 (100)	291(100)	288 (100)
celkové VTE (%)	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 placeba, 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 hluboké žilní trombózy s pulmonální embólií 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 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 standartní 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 tromboembolismu (DVT a/nebo PE). Údaje týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	sodná sůl enoxaparinu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. n (%)	**sodná sůl enoxaparinu 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně s.c. n (%)**	**heparin aPTT upravovaný i.v. léčbou n (%)**
všichni léčení pacienti s DVT s PE nebo bez něj	298 (100)	312 (100)	290 (100)

celkové VTE (%)	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 příhoda (DVT a/nebo PE)
*interval spolehlivosti 95% pro rozdíly v léčbe 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 (1mg/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 byl výskyt rekurentní VTE srovnatelný u pacientů léčených enoxaparinem podávaným jednou nebo dvakrát denně po dobu 3 až 6 měsíců s pacienty, kteří dostávali warfarin.

Účinnost v reálné klinické praxi byla hodnocena u kohorty 4451 pacientů se symptomatickou VTE a aktivním nádorovým onemocněním v mezinárodním registru RIETE pacientů s VTE a jinými trombotickými stavy. 3526 pacientů dostávalo s.c. enoxaparin po dobu až 6 měsíců a 925 pacientů dostávalo tinzaparin nebo dalteparin s.c. Z 3526 pacientů léčených enoxaparinem bylo 891 pacientů léčeno dávkou 1,5 mg/kg jednou denně při úvodní léčbě a dále při prodloužené léčbě po dobu až 6 měsíců (pouze jednou denně), 1854 pacientů dostávalo úvodní dávkovací režim 1,0 mg/kg dvakrát denně a prodlouženou léčbou po dobu až 6 měsíců (pouze dvakrát denně) a 687 pacientů dostávalo při úvodní léčbě dávku 1,0 mg/kg dvakrát denně a následně 1,5 mg/kg jednou denně (dvakrát dennějednou denně) jako prodlouženou léčbu po dobu až 6 měsíců. Průměrná a střední doba léčby do změny dávkovacího režimu byla 17 dní, resp. 8 dní. Nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu rekurence VTE mezi oběma léčebnými skupinami (viz tabulka) a enoxaparin splňoval předem stanovené kritérium non-inferiority 1,5 (HR upravená příslušnými proměnnými 0,817, 95 % CI: 0,499-1,336). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl, pokud jde o relativní rizika velkého (fatálního nebo nefatálního) krvácení nebo úmrtnost z jakékoli příčiny (viz tabulka).

Tabulka. Výsledky účinnosti a bezpečnosti ve studii RIETECAT

Výsledek	**Enoxaparine n=3526**	**Ostatní LMWH n=925**	**Upravené poměry rizik enoxaparin/ostatní LMWH [95% interval spolehlivosti]**
Rekurence VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]
Velké krvácení	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Nevelké krvácení	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Celková úmrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

Přehled výsledků podle léčebných režimů použitých ve studii RIETECAT u pacientů, kteří dokončili 6-měsíční léčbu, je uveden níže:

Tabulka. 6-měsíční výsledky u pacientů, kteří dokončili 6-měsíční léčbu, podle různých režimů

Výsledky n (%) (95% CI)	Enoxaparin všechny režimy N=1432	Enoxaparin všechny režimy					V EU-schválené nízkomolekulární heparin N=428
		Enoxaparin jednou denně N=444	Enoxaparin dvakrát denně N=529	Enoxaparin dvakrát denně až jednou denně N=406	Enoxaparin jednou denně až dvakrát denně N=14	Enoxaparin více než jedna změna léčby N=39	
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%)
Velké krvácení (fatální a 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%)
Nevelké krvácení podle klinického významu	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 spojené 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 hospitalizování minimálně 2 dny a maximálně 8 dní, až do klinické stabilizace, revaskularizační procedury nebo propuštění z nemocnice. Pacienti museli být sledování 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 léky studie. Proto pro pacienty léčené sodnou solí enoxaparinu musela být vykonána PCI se sodnou solí enoxaparinu (žádná změna), přičemž byl použit režim stanovený 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 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 studijním lékem. 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 portální 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 3 000 IU (30 mg), po které bezprostředně následuje dávka 100 IU/kg (1 mg/kg) podaná subkutánně 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.

Zvláštní 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/m2) 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 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/farmakodynamické vztahy
Mezi sodnou solí enoxaparinu a trombolytiky 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 účinky 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
Nemíchat s jinými léky.

Intravenózní injekce (bolus) (pouze pro indikaci akutní STEMI)
Sodná sůl enoxaparinu se může bezpečně podávat s fyziologickým roztokem chloridu sodného (0,9 %) nebo s 5% vodným roztokem dextrózy (viz bod 4.2).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Nezmrazujte.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách ze skla třídy I s chlorbutylovou zátkou a s injekční jehlou, s automatickým bezpečnostním zařízením nebo bez něj. Předplněné injekční stříkačky jsou uloženy v plastových blistrech a v kartonových krabičkách.

Losmina 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,2 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce 0,5 ml bez stupnice. Balení po 2, 6, 10, 20 a 50 stříkačkách.
Losmina 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce 0,5 ml bez stupnice. Balení po 2, 6, 10, 20, 30 a 50 stříkačkách.
Losmina 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,6 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce 1 ml se stupnicí. Balení po 2, 6, 10, 12, 24, 20, 30 a 50 stříkačkách.
Losmina 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0.8 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce 1 ml se stupnicí. Balení po 2, 6, 10, 12, 24, 20, 30 a 50 stříkačkách.
Losmina 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce 1 ml se stupnicí. Balení po 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 a 50 stříkačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněná stříkačka je připravena k okamžitému použití (viz bod 4.2).
V případě stříkačky opatřené bezpečnostním zařízením musí být jehla orientována směrem od uživatele, resp. každé jiné přítomné osoby. Bezpečnostní zařízení se aktivuje silným stisknutím dříku pístu. Ochranný límec automaticky přikryje jehlu, přičemž je slyšet cvaknutí, které potvrzuje, že je zařízení aktivováno.
Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Losmina je určena pouze k jednorázovému použití; nespotřebovaný přípravek zlikvidujte.
Zkontrolujte datum exspirace uvedené na obalu nebo na stříkačce. Pokud je doba použitelnosti překročena, nesmí se přípravek použít. Zkontrolujte, zda je stříkačka nepoškozená a roztok je čirý a neobsahuje žádné pevné částice. Pokud je stříkačka poškozená nebo roztok není čirý, použijte jinou stříkačku.
Stříkačku (s jehlou uvnitř) je třeba ihned zlikvidovat uložením do nejbližší nádoby na ostré předměty. Víko nádoby je třeba důkladně uzavřít a nádobu uložit mimo dosah dětí.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Losmina 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 16/465/14-C
Losmina 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 16/046/17-C
Losmina 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 16/047/17-C
Losmina 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 16/048/17-C
Losmina 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 16/049/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.04.2018
Datum posledního prodloužení registrace: 31.3.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 12. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz)