

# Reprint

**Inhixa – lékový profil**  
doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

**Komentář k článku**  
MUDr. Tomáš Janota, CSc.



## Lékový profil

## Inhixa

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

**Souhrn:** Nízkomolekulární hepariny (LMWH) jsou léčivé přípravky živočišného původu získávané chemickou nebo enzymatickou depolymerací nefrakcionovaného heparinu (UFH). Jejich účinnost a bezpečnost byla prokázána v řadě velkých randomizovaných klinických studií a jejich využití je adekvátně reflektováno v místních i mezinárodně uznávaných doporučených postupech věnujících se prevenci či léčbě žilních a arteriálních tromboembolických příhod. Autor seznamuje s lékovým profilem přípravku Inhixa, který je v biosimilární formě zcela plnohodnotnou formou v souladu s platnou místní i evropskou legislativou, přičemž jeho non-inferiorita byla jasně prokázána v příslušných studiích.

**Klíčová slova:** nízkomolekulární hepariny, Inhixa, biosimilární forma, studie

Vedle dobře známých jednotlivých originálních zástupců jsou v posledních letech stále častěji využívány i přípravky biosimilární, které mají jednoznačně prokázanu non-inferioritu svého účinku a totéž platí i pro otázku bezpečnosti [1, 2]. Toho příkladem je i léčivý přípravek Inhixa s účinnou látkou enoxaparin, schválený v souladu s vyhláškou Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) při Evropské lékové agentuře. Vlastní označení přípravku je de facto akronymem vztahujícím se k mechanismu účinku účinné látky, tj. **inhibici faktoru Xa**.

Enoxaparin je tvořen polysacharidovými řetězci o průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 4–5 kDa (nefrakcionovaný heparin činí 12–15 kDa) a celosvětově se řadí k nejpoužívanějším zástupcům své skupiny LMWH.

### Farmakologické vlastnosti

Obecně platí, že pro nízkomolekulární hepariny je typická vyšší biologická dostupnost, nižší afinita k proteinům plazmy, trombocytům či endotelu, vyšší poměr anti-Xa/anti-IIa, lépe predikovatelná a delší antikoagulační odpověď.

### Mechanismus účinku

Hlavní antikoagulační účinek enoxaparinu je dán interakcí s antitrombinem III vedoucí k inaktivaci prokoagulačních serinových proteáz, jakými jsou faktory IIa (trombin), IXa a Xa. Enoxaparin nepřímo inhibuje konverzi protrombinu na trombin, zprostředkovanou protrombinázovým komplexem (faktory Va/Xa) a omezuje trombinem mediovanou konverzi solubilního fibrinu ve fibrin

nerozpustný, čímž zabraňuje vzniku krevní sraženiny. V porovnání s UFH disponuje vyšším poměrem anti-Xa/anti-IIa – 3,3–5,3 : 1 [3].

### Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání je maximální plazmatické koncentrace enoxaparinu dosaženo přibližně s odstupem 3–5 hodin, přičemž maximální plazmatická koncentrace se pohybuje v rozmezí 0,57–0,77 IU/ml při podání 40mg dávky.

Enoxaparin je široce distribuován v řadě tkání, jako jsou ledviny, játra nebo slinivka. Distribuční objem odpovídá přibližně 4,3 litrům; u hemodialyzovaných osob s dávkou enoxaparinu 1 mg/kg pak v rozmezí 0,08–0,18 l/kg. Hlavní eliminační cestou enoxaparinu jsou ledviny, přičemž je vylučován zejména glomerulární filtrací. Hodnota biologického poločasu je 4,5 hodiny po jednorázové aplikaci a 7 hodin v případě opakovaného podávání. Jestliže je enoxaparin aplikován nitrožilně, pak se pohybuje v rozmezí 2–4 hodin.

### Indikace

Přípravek Inhixa je indikován u dospělých osob v následujících situacích:

### Prevence

- ▶ Tromboembolické nemoci (TEN) v chirurgii u osob se středním nebo vysokým rizikem;
- ▶ TEN u interních pacientů s akutním onemocněním (např. akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku VTE;
- ▶ tvorba trombů v mimotělním oběhu během dialýzy.

### Léčba

- ▶ Hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci;
- ▶ akutní koronární syndrom:
  - ▶ léčba nestabilní anginy pectoris a IM bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou *p. o.*;
  - ▶ léčba akutního IM s elevací ST segmentu (STEMI).

### Klinické zkušenosti

Terapeutická účinnost enoxaparinu byla předmětem celé řady klinických studií a metaanalýz, ze kterých zmiňme alespoň ty nejvýznamnější.

**Tabulka 1** Molekulární hmotnost a anti-Xa/anti-IIa aktivita nízkomolekulárních heparinů. Upraveno podle [3].

Heparin	Molekulová hmotnost [D]	Poměr anti-Xa/anti-IIa	Biologický poločas [h]
Nefrakcionovaný heparin	15 000	1 : 1	0,5–1,5
Bemiparin	3 600	8 : 1	5,2–5,4
Dalteparin	6 000	1,9-3,2 : 1	2,3–2,8
Enoxaparin	4 500	3,3-5,3 : 1	4,0–4,4
Nadroparin	4 300	2,5-4,0 : 1	3,7
Reviparin	4 400	4,4 : 1	2,5–4,3
Tinzaparin	6 500	1,5-2,5 : 1	3,0

Enoxaparin u akutního koronárního syndromu v porovnání s placebem snižuje riziko úmrtí či infarktu myokardu o 47 %, a to za cenu nesignifikantního zvýšení rizika krvácení [4].

Ve dvou studiích III. fáze klinického testování enoxaparinu u nestabilní anginy pectoris/non-Q infarktu myokardu (studie ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) a TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B) byla zjištěna jeho vyšší účinnost v porovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH) v prevenci kardiálních ischemických příhod či v zabránění úmrtí, a to přibližně o 20 %. Tento benefit byl zřejmý již záhy po počátku a setrval po dobu 43 dnů sledování. Riziko výskytu nefatálního infarktu myokardu, urgentní revaskularizace či úmrtí v průběhu jednoho roku bylo sníženo o 12 % (HR: 0,88;  $p = 0,008$ ); absolutní rozdíl v porovnání s nefrakcionovaným heparinem činil 2,5 % ve prospěch enoxaparinu. Aplikace enoxaparinu nebyla provázena jakkoli zvýšeným výskytem větších krvácení [5–7].

Účinnost enoxaparinu v porovnání s nefrakcionovaným heparinem byla prokázána v metaanalýze randomizovaných klinických studií ( $n = 1\,503$ ), ve které byla aplikace LMWH provázena nižším výskytem žilního tromboembolismu (RR: 0,81). Důležitým zjištěním byla skutečnost, že pozorovaná klinická účinnost významněji nekorelovala s výskytem plicní embolie. V případě enoxaparinu navíc bylo rovněž poukázáno na nižší mortalitu a výskyt velkého krvácení [8].

Význam aplikace enoxaparinu byl rovněž předmětem metaanalýzy studií ASSENT-3 a ASSENT-3 PLUS ( $n = 2\,058$ ), v nichž byl u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST segmentu podáván vzápětí po aplikaci tenekteplázy. Oproti UFH ( $n = 2\,859$ ) výrazně snižoval výskyt kompozitního ukazatele složeného z 30denní mortality, reinfarktu či refrakterní ischemie: 12,2 vs. 16,0 % ( $p < 0,001$ ). V jeho prospěch svědčil rovněž kompozitní ukazatel účinnosti a bezpečnosti (tj. navíc výskyt intrakraniálního krvácení či vznik rozsáhlého systémového krvácení): 15,0 vs. 18,0 % ( $p = 0,003$ ) [9].

V další rozsáhlé metaanalýze byl enoxaparin hodnocen u akutního koronárního syndromu (tj. akutní infarkt myokardu s elevací ST či bez ní;  $n = 49\,088$ ) a i zde byl jeho účinnostně-bezpečnostní profil superiorní k nefrakcionovanému heparinu. Úmrtí či infarkt myokardu byly oproti UFH výrazně nižší (OR: 0,84;  $p < 0,001$ ) [10].

Z klinického pohledu jsou jistě důležité výsledky studií PREVAIL a ExTRACT-TIMI 25. V prvně zmíněné studii PREVAIL (Prevention of Venous Thromboembolism after Acute Ischaemic Stroke) byl pacientům s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou ( $n = 1\,762$ ) v průběhu 48 hodin od objevení se symptomů podáván enoxaparin 40 mg s. c. na den nebo UFH v dávce 5 tisíc jednotek každých 12 hodin po dobu 10 dnů. Aplikace enoxaparinu byla provázena až o 43 % nižším rizikem žilního tromboembolismu v porovnání s UFH. Výskyt krvácení byl mezi oběma skupinami nemocných prakticky srovnatelný [11].

Ve studii ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25) byl sledován význam podávání

enoxaparinu u diabetiků s infarktem myokardu s elevací ST úseku ( $n = 3\,060$ ). Dle očekávání bylo zjištěno, že přítomnost diabetu je spojena s o 30 % vyšším rizikem úmrtí či reinfarktu oproti nediabetikům. Enoxaparin u diabetiků v porovnání s UFH výrazně snižoval mortalitu (9,5 vs. 11,8 %), úmrtí/IM (13,6 vs. 17,1 %) a kompozitní ukazatel úmrtí/IM/urgentní revaskularizace (16,0 vs. 19,7 %) [12].

V porovnání s warfarinem byl enoxaparin popsán též jako účinný v rámci sekundární prevence tromboembolismu u onkologických pacientů ve studii CANTHANOX [13]. Enoxaparin je rovněž účinný a bezpečný u pacientů s nefrotickým syndromem ve smyslu prevence trombotických komplikací [14]. Ve schválených indikacích enoxaparinu byla opakovaně prokázána i nákladová efektivita jeho užití [15, 16].

V kontextu biosimilárního enoxaparinu připomeňme již výše nastíněnou analogii stran jeho farmakokinetických/farmakodynamických vlastností s originálním enoxaparinem ve dvojité zaslíbené bioekvivalenční studii čítající 46 zdravých dobrovolníků [2]. Z klinického pohledu jsou nicméně významnější průkazy ekvivalence stran účinnosti a bezpečnosti. Ty byly předloženy jak pro biosimilární enoxaparin Cristalia [17], tak i zde diskutovaný Inhi-xa v prevenci tromboembolismu u chirurgických i interních pacientů [18].

### Bezpečnost, snášenlivost a lékové interakce

Povaha nežádoucích účinků je dána mechanismem působení enoxaparinu. Z významnějších bývá zmiňován výskyt krvácení [19]. Celkový poměr účinnosti a bezpečnosti obvykle vyznívá ve prospěch enoxaparinu, což je zřejmé i z výše diskutovaných výsledků řady metaanalýz.

Z lékových interakcí je nutné při podání enoxaparinu očekávat změny parametrů koagulace při koadministraci trombololytik, antiagregancií či jiných antikoagulancií. Přibližně 60 % antikoagulačního účinku LMWH lze neutralizovat protamin-sulfátem [20].

### Kontraindikace

Jednoznačnou kontraindikací je známá přecitlivělost na enoxaparin (případně jiné LMWH) nebo na kteroukoli z obsažených látek. Dále se jedná o krvácivé stavy či stavy s vysokým rizikem krvácení a trombocytopenii indukovanou enoxaparinem. Podán nesmí být ani při spinální nebo epidurální anestezii nebo lokálně-regionální anestezii v případě, že sodná sůl enoxaparinu byla použita v předcházejících 24 hodinách.

### Dávkování

Prevence TEN v chirurgii: 2–4 tisíce IU anti-Xa (20–40 mg) s. c. 1× denně. První dávka má být ve všeobecné a onkologické chirurgii podána 2 hodiny před zákrokem, v ortopedii až 12 hodin předem. 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.

Prolongovaná prevence TEN po velkých ortopedických výkonech: 4 tisíce IU anti-Xa s. c. 1× denně po dobu 4–5 týdnů.

Prevence TEN u nechirurgických nemocných: 4 tisíce IU anti-Xa 1× denně po dobu 6–14 dnů.

Hemodialýza: 100 IU/kg anti-Xa do arteriální linky okruhu.

Terapie DVT či PE: 150 IU/kg t. hm. anti-Xa s. c. 1× denně nebo 100 IU/kg anti-Xa s. c. 2× denně po 10 dnů.

Terapie nestabilní AP a NSTEMI: 100 IU/kg anti-Xa s. c. každých 12 hodin po nejméně 2 dny (obvykle 2–8 dní).

Terapie akutního IM s ST elevací (STEMI): jednorázový bolus 30 mg i. v. + 1 mg/kg s. c., s následným podáním 1 mg/kg s. c. každých 12 hodin.

### Závěr

Léčivý přípravek Inhixa je nízkomolekulární heparin s možností svého využití v indikacích profylaxe i léčby patologických stavů spojených se zvýšenou srážlivostí krve. Obsažená účinná látka enoxaparin je dostatečně ozkoušena v řadě preklinických a klinických studií a máme s ní i vlastní bohatou zkušenost z běžné praxe. Zde diskutovaný v biosimilární formě je zcela plnohodnotnou formou v souladu s platnou místní i evropskou legislativou, přičemž její non-inferiorita byla jasně prokázána v příslušných studiích.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

Kontakt: doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. | Ústav farmakologie, 3. LF UK | Ruská 87, 100 00 Praha 10 | e-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

## Komentář k článku

# Inhixa

MUDr. Tomáš Janota, CSc. 3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Nízkomolekulární hepariny znamenaly velký přínos pro bezpečnost, účinnost i pohodlí v léčbě velkého množství nemocných. Zlatým standardem mezi nízkomolekulárními hepariny je enoxaparin. Zásadní je jeho využitelnost pro léčbu a prevenci ve všech indikacích nízkomolekulárních heparinů. Předností enoxaparínu oproti ostatním nízkomolekulárním heparinům je indikace pro léčbu nemocných nejen s nestabilní anginou pectoris nebo akutním infarktem myokardu bez ST elevací, ale i s ST elevacemi. Enoxaparin sodný přitom ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem ve velké studii významně snížil výskyt úmrtí z jakýchkoli příčin i opakovaného infarktu myokardu během prvních 30 dní po randomizaci [1].

Aktuální nabídka bioekvivalentního enoxaparínu Inhixa by měla ještě zvýšit využívání osvědčeného léku ve všech indikacích. Měl by například zmizet ekonomický důvod pro nedoporučovanou, ale rutinně využívanou kombinaci nefrakcionovaného heparínu intravenózně a nízkomolekulárního heparínu subkutánně při akutních koronárních syndromech.

Článek věnovaný preparátu Inhixa mimo jiné připomíná důležité skutečnosti o správném použití enoxaparínu, na které v záplavě informací nemyslíme nebo zapomínáme. Patří sem například doporučení pro preventivní podání enoxaparínu subkutánně při operačním výkonu se středním rizikem již 2 hodiny před výkonem v dávce 2 000 IU (20 mg). V praxi je nízkomolekulární heparin podáván ve velkém časovém rozmezí den před plánovaným výkonem nebo spíše až s odstupem po něm. Při operačním výkonu s velkým rizikem je zase doporučeno podání 4 000 IU (40 mg) nejpozději 12 hodin před výkonem a poté 12 hodin po výkonu.

Žádný rizikový skórovací systém ovšem není doporučen. V obecné chirurgii se často používá Caprini score [2]. Česká společnost pro trombózu a hemostázu využívá upravené skórování [3]. I podle SPC je ovšem při plánovaném výkonu nakonec zásadní názor chirurga na riziko krvácení a v neurochirurgii, u onkologických onemocnění a při spinální anestezii výše zmíněná doporučení pro riziko krvácení neplatí.

Další oblastí, na kterou se zapomíná, je redukce terapeutické dávky u nemocných starších 75 let. Mají být léčeni jen dávkou 0,75 mg/kg po 12 hodinách, a ne jako ostatní populace 1 mg/kg.

Zajímavá je otázka dávkování u velmi obézních nemocných, kterých rychle přibývá. Podle studie ESSENCE je při akutních koronárních syndromech možné podávání dávky 1 mg/kg i u nemocných s tělesnou hmotností nad 150 kg bez zvýšení rizika krvácení. Podle registru CRUSADE však riziko krvácení u osob nad 150 kg roste a při současných možnostech vyšetřování parametru anti-Xa je u této populace vyšetřování dobrou alternativou [4]. Hodnocení efektu nízkomolekulárních heparinů pomocí stanovení parametru anti-Xa je jistě přínosné u všech rizikovějších populací, jako jsou nemocní s renální insuficiencí nebo s nádorovými onemocněními. Zdánlivě to sice znamená ztrátu pohodlné léčby bez testování, na druhé straně testování přináší ověření účinnosti a zvýšení bezpečnosti.

S novým bioekvivalentním enoxaparínem se maximálně bezpečná a účinná antikoagulační léčba stává ještě dostupnější než doposud.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

Kontakt: MUDr. Tomáš Janota, CSc. | 3. interní klinika VFN a 1. LF UK | U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2 | e-mail: tomas.janota@vfn.cz





# Inhixa®

(enoxaparinum natricum)

## 1. BIOSIMILÁRNÍ ENOXAPARIN V ČR<sup>1</sup>



PROFYLAZE	Akutní onemocnění interního či infekčního charakteru	<input checked="" type="checkbox"/>	LÉČBA	Hluboká žilní trombóza a plicní embolie	<input checked="" type="checkbox"/>
	Všeobecná chirurgie a ortopedie	<input checked="" type="checkbox"/>		Nestabilní angina pectoris a non-Q IM při současném podávání ASA do 325 mg/den	<input checked="" type="checkbox"/>
	Prevence krevního srážení během hemodialýzy	<input checked="" type="checkbox"/>		Akutní IM s ST elevací při současném podání ASA 75–325 mg/den	<input checked="" type="checkbox"/>

▶	2 000 IU (20 mg)/0,2 ml
▶	4 000 IU (40 mg)/0,4 ml
▶	6 000 IU (60 mg)/0,6 ml
▶	8 000 IU (80 mg)/0,8 ml
▶	10 000 IU (100 mg)/1 ml
▶	12 000 IU (120 mg)/0,8 ml
▶	15 000 IU (150 mg)/1 ml

Všechny síly 20 mg až 100 mg INHIXA® v balení po 10 a 50 stříkačkách.<sup>1</sup>  
Síly 120 mg a 150 mg INHIXA® v balení po 10 stříkačkách.<sup>1</sup>

### SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

▼ Inhixa 2000 IU (20 mg)/0,2 ml / Inhixa 4000 IU (40 mg)/0,4 ml / Inhixa 6000 IU (60 mg)/0,6 ml / Inhixa 8000 IU (80 mg)/0,8 ml / Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml / Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml / Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml. Injekční roztok. **SILOŽENÍ:** Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 2 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 20 mg) v 0,2 ml vody na injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 4 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 40 mg) v 0,4 ml vody na injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 6 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 60 mg) v 0,6 ml vody na injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 8 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 80 mg) v 0,8 ml vody na injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 10 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 100 mg) v 1 ml vody na injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 12 000 IU anti-Xa aktivity (odpovídá 120 mg) v 0,8 ml vody pro injekci. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje enoxaparinum natricum 15 000 IU anti-Xa aktivity (to odpovídá 150 mg) v 1 ml vody pro injekci. Sodná sůl enoxaparinu je biologické léčivo získané alkalickou depolymerizací benzylesteru heparinu derivovaného z prasečí stěvné sliznice. **INDIKACE:** Inhixa je indikována u dospělých: • Prevence venózní tromboembolické nemoci u chirurgii u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména u ortopedické nebo všeobecné chirurgie, 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 vzniku venózní tromboembolické příhody. • Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat tromboembolickou léčbu nebo operaci. • 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). **DÁVKOVÁNÍ:** Prevence venózní tromboembolické choroby v chirurgii u pacientů se středním a vysokým rizikem: • U pacientů se středním rizikem tromboembolizmu je doporučená dávka 2000 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 sůl 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 dřívejší 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 trombofylixi až na 5 týdnů. • U pacientů s vysokým rizikem venózní tromboembolie (VTE) podrobujících se běžné nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění se doporučuje prodloužit profylaxii až na 4 týdny. Další dávkovací režimy, např. Profylaxe venózní tromboembolie u interních, léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonární embolie (PE), prevence tvorby trombů během hemodialýzy, akutní koronární syndrom: léčba nestabilní anginy a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) a akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) a další – viz úplné SPC. Způsob podání: sodná sůl enoxaparinu se podává s.c. injekcí nebo jako i.v. (bolus) injekce (jen pro indikaci STEMI). Inhixa se nesmí podávat intramuskulárně.

**KONTRAINDIKACE:** - hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroalkali pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. - u pacientů s anamnézou na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) zprostředkovanou imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek (viz bod 4.4). - u pacientů s aktivním klinicky významným krvácením a stavu s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečním vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárním aneurysmem nebo s velkými intaspinálními 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). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Obecně: Nízkomolekulární hepariny (LMWH) nelze volně záměňovat (jednotku za jednotku) se sodnou sůl sodné soli enoxaparinu. **Anamnéza HIT (> 100 dní):** U pacientů s anamnézou (> 100 dní) heparinem indukované trombocytopenie bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má sodná sůl enoxaparinu používat s mimořádnou opatrností. **Monitorování počtu trombocytů:** 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 sůl enoxaparinu. V praxi, pokud se potvrdí signifikantní pokles počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty), léčba sodnou sůl enoxaparinu se musí okamžitě ukončit a pacient musí přejít na jinou, alternativní neheparinovou antikoagulační léčbu. **Krvácení:** Stejně jako při jiných antikoagulancích, ve kterémkoliv místě se může vyskytnout krvácení. Pokud se vyskytne, je nutné vyšetřit původ krvácení a začít vhodnou léčbu. Stejně jako při jiné antikoagulační léčbě, sodná sůl enoxaparinu se má použít s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení. **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). **Nekróza kůže/kožní vaskulitida:** Při LMWH byla hlášena nekróza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit. **Perkutánní koronární revascularizace:** 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), důležitě dodržujte doporučené intervaly mezi dávkami sodné soli enoxaparinu. Je to důležité k dosažení hemostázy v místě punkce po PCI. **Akutní infekční endokarditida:** U pacientů s akutní infekční endokarditidou se používání heparinu obvykle nedoporučuje kvůli riziku krvácení do mozku. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi častými a častými nežádoucími účinky jsou: krvácení, hemoragická anémie, trombocytopenie, trombocytóza, alergická reakce, bolest hlavy, zvýšení jaterních enzymů (zejména transamináz > 3-násobek horní hranice normálu), kopřivka, pruritus, erytém, 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). **HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY.** Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouc-ucinky](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouc-ucinky). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Techdow Europe AB, Uppsala, Švédsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/16/1132/001-084 **DATUM REVIZE TEXTU:** 07/2020 **ZPŮSOB VÝDEJE:** léčivý přípravek vydáván na lékařský předpis. **ZPŮSOB ÚHRADY:** přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **PRO ÚPLNÉ INFORMACE VIZ SCHVÁLENÉ SPC** (Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.) Informace o způsobu výdeje a hrazení z prostředků veřejného zdravotního pojištění můžete nalézt např. webových stránkách SÚKL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0233118&tab=prices>

### REFERENCE:

- <sup>1</sup> <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>;  
<sup>2</sup> SPC Inhixa, reg. č. EU/1/16/1132/002, EU/1/16/1132/004, EU/1/16/1132/006, EU/1/16/1132/008, EU/1/16/1132/010, EU/1/16/1132/063, EU/1/16/1132/064, EU/1/16/1132/068, EU/1/16/1132/076, EU/1/16/1132/078, EU/1/16/1132/083, EU/1/16/1132/084, www.sukl.cz;