

ANEXO I
FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10.000 UI/ml (100 mg/ml) solución inyectable

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thorinane está indicado en adultos para:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
 - la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
 - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
 - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.
Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.
- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicación</u>	<u>Pauta posológica de dosificación</u>
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- *Insuficiencia renal leve o moderada*

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Forma de administración

No se debe administrar Thorinane por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- Técnica de la inyección SC:

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas.

Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.

- Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso		Dosis requerida	Volumen a inyectar cuando está diluida
	UI	30 UI/kg (0,3 mg/kg)	hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]		[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

- Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)*

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *General*

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

- *Antecedentes de TIH (>100 días)*

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoyde de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

- *Hemorragia*

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5).

- *Pruebas analíticas*

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina

sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea*

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

- *Endocarditis infecciosa aguda*

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardíacas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

- *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2).

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

- *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2).

- *Pacientes obesos*

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- *Hiperpotasemia*

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.3), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*
 - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
 - Dextrano 40
 - Glucocorticoides sistémicos.
- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Thorinane durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica
- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas)
Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraniales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	Muy frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a	Muy frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia

	retroperitoneal		intracraneal, hemorragia retroperitoneal	retroperitoneal	intracraneal, hemorragia retroperitoneal
--	------------------------	--	---	------------------------	---

“: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y trombocitosis

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis^β trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica

^β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Thorinane es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos.

Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica.

Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica

En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún suceso mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p valor frente a placebo = 0,008		
[#] p valor frente a placebo = 0,537		

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina

sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; $p \leq 0,001$). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25° y 31°, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; $p=0,02$. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), $p=0,01$]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤ 3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o recidiva aguda; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥ 75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen			
* p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo.

La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)	Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP)
*Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron:
- enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)
- enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante

48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% del riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 U/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in vivo* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección subcutánea

Este medicamento no debe mezclarse con otros, ni inyectables ni en perfusión.

Inyección intravenosa (bolo), únicamente para la indicación IAMEST

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

2 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 %
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,2 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapon de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul.

Envases de 2 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).

- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

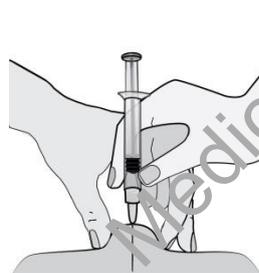


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.
- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo tire al cubo de la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/001
EU/1/16/1131/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10.000 UI/ml (100 mg/ml) solución inyectable

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thorinane está indicado en adultos para:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
 - la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
 - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
 - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.
Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.
- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicación</u>	<u>Pauta posológica de dosificación</u>
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- *Insuficiencia renal leve o moderada*

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Forma de administración

No se debe administrar Thorinane por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- Técnica de la inyección SC:

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas.

Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.

- Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso		Dosis requerida	Volumen a inyectar cuando está diluida
	UI	30 UI/kg (0,3 mg/kg)	hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]		[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

- Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)*

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *General*

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

- *Antecedentes de TIH (>100 días)*

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoides de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

- *Hemorragia*

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5).

- *Pruebas analíticas*

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina

sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea*

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

- *Endocarditis infecciosa aguda*

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardíacas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

- *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2).

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

- *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2).

- *Pacientes obesos*

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- *Hiperpotasemia*

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.3), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*
 - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
 - Dextrano 40
 - Glucocorticoides sistémicos.
- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Thorinane durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica
- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas)
Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraniales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	Muy frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a	Muy frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia

	retroperitoneal		intracraneal, hemorragia retroperitoneal	retroperitoneal	intracraneal, hemorragia retroperitoneal
--	------------------------	--	---	------------------------	---

“: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y trombocitosis

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis^β trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica

^β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Thorinane es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos.

Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica.

Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica

En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún suceso mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p valor frente a placebo = 0,008		
[#] p valor frente a placebo = 0,537		

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina

sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; $p \leq 0,001$). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25° y 31°, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; $p=0,02$. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), $p=0,01$]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤ 3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o reuma agudo; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥ 75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen			
* p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo.

La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)	Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP)
*Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron:
- enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)
- enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante

48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% del riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in vivo* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección SC

No mezclar con otros productos.

Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCEST)

Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa acuosa (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

2 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 %
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,4 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color amarillo.

Envases de 2 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo

de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).

- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

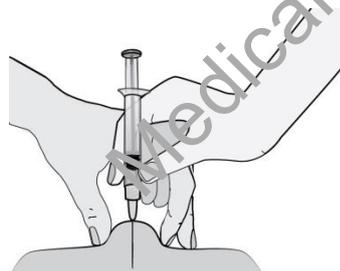


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.
- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo tire al cubo de la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/003
EU/1/16/1131/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10.000 UI/ml (100 mg/ml) solución inyectable

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thorinane está indicado en adultos para:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
 - la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
 - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
 - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.
Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.
- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicación</u>	<u>Pauta posológica de dosificación</u>
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- *Insuficiencia renal leve o moderada*

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Forma de administración

No se debe administrar Thorinane por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- Técnica de la inyección SC:

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas.

Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con de dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.

- Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	UI	Dosis requerida	Volumen a inyectar cuando está diluida
[kg]		30 UI/kg (0,3 mg/kg)	hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml
		[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8

85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)*

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *General*

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

- *Antecedentes de TIH (>100 días)*

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoyde de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

- *Hemorragia*

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5).

- *Pruebas analíticas*

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgésia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina

sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea*

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

- *Endocarditis infecciosa aguda*

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardíacas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

- *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2).

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

- *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2).

- *Pacientes obesos*

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- *Hiperpotasemia*

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.3), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*
 - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
 - Dextrano 40
 - Glucocorticoides sistémicos.
- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Thorinane durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica
- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas)
Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraniales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	Muy frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a	Muy frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Raras: Hemorragia	Frecuentes: Hemorragia^a Poco frecuentes: Hemorragia

	retroperitoneal		intracraneal, hemorragia retroperitoneal	retroperitoneal	intracraneal, hemorragia retroperitoneal
--	------------------------	--	---	------------------------	---

“: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y trombocitosis

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^β <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis^β trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica

^β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Thorinane es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos.

Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica.

Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica

En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún suceso mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p valor frente a placebo = 0,008		
[#] p valor frente a placebo = 0,537		

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina

sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; $p \leq 0,001$). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25° y 31°, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; $p=0,02$. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), $p=0,01$]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤ 3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o recidiva aguda; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥ 75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen			
* p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo.

La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)	Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP)
*Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron:
- enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)
- enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante

48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% del riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 U/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in vivo* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección subcutánea

Este medicamento no debe mezclarse con otros, ni inyectables ni en perfusión.

Inyección intravenosa (bolo), únicamente para la indicación IAMEST

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

2 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 %
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,6 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color naranja.

Envases de 2 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo

de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).

- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

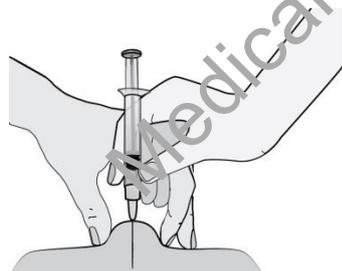


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.
- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo tire al cubo de la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/005
EU/1/16/1131/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica.

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 3.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thorinane está indicado en adultos para:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
 - la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferentemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
 - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
 - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.
Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.
- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento de IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicación</u>	<u>Pauta posológica de dosificación</u>
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- *Insuficiencia renal leve o moderada*

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Forma de administración

No se debe administrar Thorinane por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- Técnica de la inyección SC:

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas.

Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.

- Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	UI	Dosis requerida	Volumen a inyectar cuando está diluida
[kg]		30 UI/kg (0,3 mg/kg)	hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml
		[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8

85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)*

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

4.3 Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *General*

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

- *Antecedentes de TIH (>100 días)*

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después

de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoyde de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardiaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

- *Hemorragia*

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrados en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5).

- *Pruebas analíticas*

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea*

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

- *Endocarditis infecciosa aguda*

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardíacas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

- *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en

mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2).

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

- *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2).

- *Pacientes obesos*

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- *Hiperpotasemia*

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.8), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*
 - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
 - Dextrano 40
 - Glucocorticoides sistémicos.
- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Thorinane durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica

- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas)
Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: Hipertasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo

				e IM sin onda Q	
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

^a: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y trombocitosis

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^b <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^b <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis^b trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica

^b: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Thorinane es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos. Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (TFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica. Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica

En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún suceso mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p valor frente a placebo = 0,008
#p valor frente a placebo = 0,537

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina

sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; p≤0,001). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25° y 31°, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o reuma agudo; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 5 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen			
* p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo.

La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)	Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP) *Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron: - enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5) - enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).			

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante 48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarcto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarcto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarcto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarcto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarcto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in*

vivo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección subcutánea

Este medicamento no debe mezclarse con otros, ni inyectables ni en perfusión.

Inyección intravenosa (bolo), únicamente para la indicación IAMEST

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

2 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 %
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,8 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color rojo.

Envases de 2 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísele el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

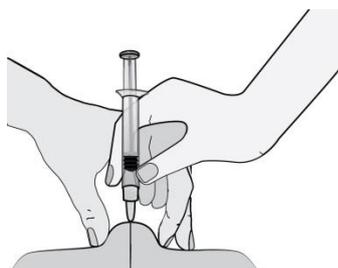


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.
- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo tire al cubo de la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10.000 UI/ml (100 mg/ml) solución inyectable

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thorinane está indicado en adultos para:

- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
 - la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
 - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferentemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
 - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
 - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.
Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.
- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento de IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicación</u>	<u>Pauta posológica de dosificación</u>
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- *Insuficiencia renal leve o moderada*

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Forma de administración

No se debe administrar Thorinane por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- Técnica de la inyección SC:

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas.

Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.

- Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]		[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

- Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

- *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)*

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

4.3 Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- *General*

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

- *Antecedentes de TIH (>100 días)*

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después

de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoides de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardiaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

- *Hemorragia*

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrados en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5).

- *Pruebas analíticas*

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar*

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea*

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

- *Endocarditis infecciosa aguda*

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardíacas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

- *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en

mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2).

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

- *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2).

- *Pacientes obesos*

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- *Hiperpotasemia*

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.8), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*
 - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
 - Dextrano 40
 - Glucocorticoides sistémicos.
- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Thorinane durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica

- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas)
Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

- Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: Hipertasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo

				e IM sin onda Q	
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

^a: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y trombocitosis

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^b <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis^b <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis^b trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica

^b: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Thorinane es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos. Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (TFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica. Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica

En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún suceso mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p valor frente a placebo = 0,008
[#]p valor frente a placebo = 0,537

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina

sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; p≤0,001). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25° y 31°, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o reuma agudo; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 5 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen			
* p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo.

La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)	Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP) *Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron: - enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5) - enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).			

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante 48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarcto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarcto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarcto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarcto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarcto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in*

vivo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección subcutánea

Este medicamento no debe mezclarse con otros, ni inyectables ni en perfusión.

Inyección intravenosa (bolo), únicamente para la indicación IAMEST

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

2 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 %
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,0 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Envases de 2 y 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísele el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

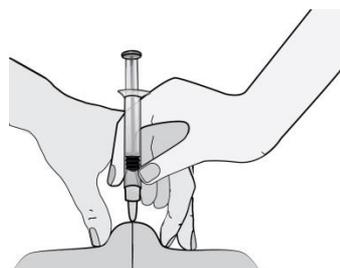


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.
- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo tire al cubo de la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
CHINA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRECIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ENVASES DE 2 O 10 JERINGAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thorinane 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada (0,2 ml) contiene 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas.
10 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Vía extracorpórea (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/001
EU/1/16/1131/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thorinane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thorinane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Vía s.c., i.v. e extracorpórea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ENVASES DE 2 O 10 JERINGAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thorinane 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada (0,4 ml) contiene 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas.
10 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Vía extracorpórea (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/003
EU/1/16/1131/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thorinane 4000 UI (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thorinane 4000 UI (40 mg)/0,4 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Vía s.c., i.v. e extracorpórea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ENVASES DE 2 O 10 JERINGAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thorinane 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada (0,6 ml) contiene 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas.
10 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Vía extracorpórea (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/005
EU/1/16/1131/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thorinane 6000 UI (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thorinane 6000 UI (60 mg)/0,6 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Vía s.c., i.v. e extracorpórea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2 O 10 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thorinane 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada (0,8 ml) contiene 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas.
10 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Vía extracorpórea (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thorinane 8000 UI (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thorinane 8000 UI (80 mg)/0,8 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Vía s.c., i.v. e extracorpórea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (ENVASES DE 2 O 10 JERINGAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thorinane 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada (1 ml) contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas.
10 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Vía extracorpórea (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Thorinane 10 000 UI (100 mg)/1,0 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thorinane 10 000 UI (100 mg)/1,0 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Vía s.c., i.v. e extracorpórea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Thorinane 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane
3. Cómo usar Thorinane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thorinane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza

Thorinane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Thorinane actúa de dos formas.

- 1) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- 2) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Thorinane para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
 - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane

No use Thorinane

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Thorinane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Thorinane no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thorinane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Thorinane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus, accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Thorinane con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Uso de Thorinane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también

sección 3, “Cambio de tratamiento de anticoagulante”)

- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Thorinane. Ver “Uso de Thorinane con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Thorinane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

Thorinane contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Thorinane

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Thorinane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Thorinane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).

- Thorinane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Thorinane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Thorinane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Thorinane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Thorinane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Thorinane.

1. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

2. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Thorinane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Thorinane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Thorinane.
- A la vez se le administrará una inyección de Thorinane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Thorinane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Thorinane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Thorinane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

3. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis
 - La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
 - Thorinane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

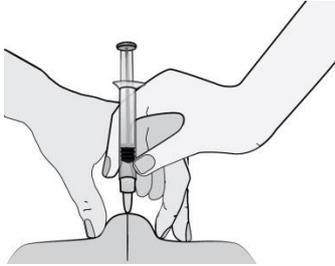


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo use al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Thorinane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Thorinane.
- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Thorinane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Thorinane.
- *Cambio de Thorinane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*
Interrumpa el uso de Thorinane. Empezar a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Thorinane*
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Thorinane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Thorinane.

Si usa más Thorinane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o demasiado poco Thorinane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Thorinane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Thorinane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Thorinane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Thorinane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Thorinane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Thorinane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Thorinane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thorinane

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Thorinane son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thorinane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
Cada mililitro contiene 100 mg de enoxaparina sódica.
Cada jeringa precargada de 0,2 ml contiene 2 000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

0,2 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Este medicamento se presenta en envases de 2 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, To en C-11
1077XX Amsterdam
Nederländerna

Responsable de la fabricación

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Atenas, Attiki 15771
Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Thorinane 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane
3. Cómo usar Thorinane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thorinane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza

Thorinane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Thorinane actúa de dos formas.

- 3) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- 4) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Thorinane para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
 - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane

No use Thorinane

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Thorinane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Thorinane no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thorinane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Thorinane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus, accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Thorinane con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Uso de Thorinane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también

sección 3, “Cambio de tratamiento de anticoagulante”)

- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Thorinane. Ver “Uso de Thorinane con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Thorinane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

Thorinane contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Thorinane

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Thorinane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Thorinane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).

- Thorinane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Thorinane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Thorinane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Thorinane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Thorinane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Thorinane.

4. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

5. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Thorinane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Thorinane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Thorinane.
- A la vez se le administrará una inyección de Thorinane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Thorinane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Thorinane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Thorinane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

6. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis
 - La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
 - Thorinane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

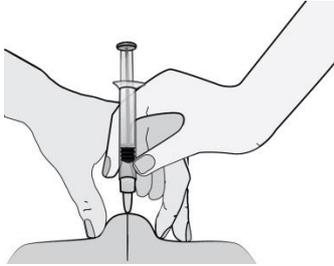


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo use al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Thorinane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Thorinane.
- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Thorinane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Thorinane.
- *Cambio de Thorinane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*
Interrumpa el uso de Thorinane. Empezar a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Thorinane*
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Thorinane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Thorinane.

Si usa más Thorinane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o demasiado poco Thorinane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Thorinane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Thorinane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Thorinane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Thorinane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Thorinane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Thorinane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Thorinane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thorinane

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Thorinane son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thorinane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
Cada mililitro contiene 100 mg de enoxaparina sódica.
Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4 000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

0,4 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Este medicamento se presenta en envases de 2 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, To en C-11
1077XX Amsterdam
Nederländerna

Responsable de la fabricación

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Atenas, Attiki 15771
Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Thorinane 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane
3. Cómo usar Thorinane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thorinane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza

Thorinane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Thorinane actúa de dos formas.

- 5) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- 6) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Thorinane para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
 - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane

No use Thorinane

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Thorinane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Thorinane no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thorinane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Thorinane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus, accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Thorinane con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Uso de Thorinane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también

sección 3, “Cambio de tratamiento de anticoagulante”)

- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Thorinane. Ver “Uso de Thorinane con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Thorinane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

Thorinane contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Thorinane

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Thorinane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Thorinane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).

- Thorinane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Thorinane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Thorinane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Thorinane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Thorinane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Thorinane.

7. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

8. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Thorinane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Thorinane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Thorinane.
- A la vez se le administrará una inyección de Thorinane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Thorinane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Thorinane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Thorinane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

9. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis
 - La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
 - Thorinane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

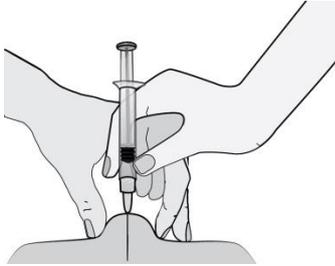


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo use al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Thorinane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Thorinane.
- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Thorinane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Thorinane.
- *Cambio de Thorinane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*
Interrumpa el uso de Thorinane. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Thorinane*
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Thorinane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Thorinane.

Si usa más Thorinane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o demasiado poco Thorinane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Thorinane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Thorinane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Thorinane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Thorinane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Thorinane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Thorinane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Thorinane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thorinane

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Thorinane son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thorinane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
Cada mililitro contiene 100 mg de enoxaparina sódica.
Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6 000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

0,6 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Este medicamento se presenta en envases de 2 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, To en C-11
1077XX Amsterdam
Nederländerna

Responsable de la fabricación

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Atenas, Attiki 15771
Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Thorinane 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane
3. Cómo usar Thorinane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thorinane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza

Thorinane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Thorinane actúa de dos formas.

- 7) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- 8) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Thorinane para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
 - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane

No use Thorinane

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Thorinane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Thorinane no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thorinane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Thorinane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus, accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Thorinane con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Uso de Thorinane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también

sección 3, “Cambio de tratamiento de anticoagulante”)

- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Thorinane. Ver “Uso de Thorinane con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Thorinane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

Thorinane contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Thorinane

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Thorinane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Thorinane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).

- Thorinane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Thorinane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Thorinane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Thorinane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Thorinane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Thorinane.

10. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

11. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Thorinane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Thorinane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Thorinane.
- A la vez se le administrará una inyección de Thorinane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Thorinane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Thorinane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Thorinane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

12. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
- Thorinane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

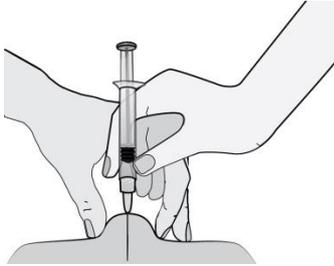


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo use al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Thorinane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Thorinane.

- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Thorinane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Thorinane.

- *Cambio de Thorinane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*

Interrumpa el uso de Thorinane. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Thorinane*

Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Thorinane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Thorinane.

Si usa más Thorinane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o demasiado poco Thorinane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Thorinane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Thorinane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Thorinane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Thorinane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Thorinane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Thorinane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Thorinane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thorinane

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Thorinane son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thorinane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
Cada mililitro contiene 100 mg de enoxaparina sódica.
Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8 000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

0,8 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Este medicamento se presenta en envases de 2 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 114, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederlândia

Responsable de la fabricación

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Atenas, Attiki 15771
Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Thorinane 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane
3. Cómo usar Thorinane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thorinane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thorinane y para qué se utiliza

Thorinane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Thorinane actúa de dos formas.

- 9) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- 10) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Thorinane para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
 - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thorinane

No use Thorinane

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Thorinane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Thorinane no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thorinane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Thorinane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus, accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Thorinane con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Uso de Thorinane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también

sección 3, “Cambio de tratamiento de anticoagulante”)

- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Thorinane. Ver “Uso de Thorinane con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Thorinane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

Thorinane contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Thorinane

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Thorinane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Thorinane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).

- Thorinane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Thorinane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Thorinane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Thorinane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Thorinane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Thorinane.

13. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

14. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Thorinane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Thorinane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Thorinane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Thorinane.
- A la vez se le administrará una inyección de Thorinane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Thorinane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Thorinane.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Thorinane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Thorinane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

15. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
- Thorinane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

Autoadministración de una inyección de Thorinane

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o personal de enfermería le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.

Antes de inyectarse Thorinane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que la solución del medicamento sea transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en el aspecto del producto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. De ser así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del estómago, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Thorinane

- 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
- 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
- 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

- 4) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

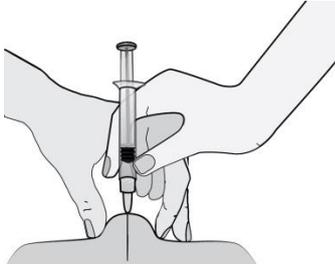


No presione el émbolo antes de inyectarse para eliminar las burbujas de aire, ya que de este modo podría perder parte de la dosis del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

- 5) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.**

- 6) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



- 7) Presione el émbolo con el dedo. De este modo introducirá el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

- 8) Retire la aguja, tirando recto de ella.



Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

- 9) Tire la jeringa usada provista de su tapa de protección en el contenedor de objetos punzantes. Cierre fuertemente la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, entrégueselo a su médico o enfermero domiciliario para que lo eliminen. No lo use al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Thorinane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Thorinane.
- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Thorinane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Thorinane.
- *Cambio de Thorinane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*
Interrumpa el uso de Thorinane. Empezar a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Thorinane*
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Thorinane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Thorinane.

Si usa más Thorinane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o demasiado poco Thorinane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Thorinane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Thorinane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Thorinane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Thorinane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Thorinane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Thorinane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Thorinane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thorinane

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Thorinane son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thorinane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
Cada mililitro contiene 100 mg de enoxaparina sódica.
Cada jeringa precargada de 1,0 ml contiene 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

1,0 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro.

Este medicamento se presenta en envases de 2 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, To en C-11
1077XX Amsterdam
Nederlândia

Responsable de la fabricación

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Atenas, Attiki 15771
Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.