ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 2000 UI (20 mg) / 0,2 ml soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

10000 UI/ml (100 mg/ml) soluţie injectabilă

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 2000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 20 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,2 ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (s.c.). Iniţierea

preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie s.c., de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie s.c.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu, a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.
Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minim 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos (i.v.) unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate s.c.). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)
- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus i.v. plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală s.c. şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecţie s.c.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu trebuie să se elimine bula de aer din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să reţineţi că în anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. După administrare, locul de injectare nu trebuie frecat.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecţie s.c.
Pentru injecţia i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii i.v. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă obişnuită de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

- Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia i.v.

- Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului

La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie şi se aruncă lichidul. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conţinutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia i.v.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

- Injecţie în linia arterială:

Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

<u>Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale</u>

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)*

La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru

următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.
La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

- *Analize de laborator*

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.
La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

- *Necroză cutanată/vasculită cutanată*

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

- *Proceduri de revascularizare coronariană percutană*

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă i.v. sau s.c. de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

- *Endocardită infecţioasă acută*

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat

absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

- *Femei gravide cu proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

- *Vârstnici*

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

- *Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficienţă hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienţi cu obezitate*

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.

Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii
Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţi cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocito**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocito**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*:

	penie		**penie**			**Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică

În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice

Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activă este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Placebo o dată pe zi s.c. n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valoarea p faţă de placebo = 0,008 #valoarea p faţă de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi s.c. a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c., enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
- TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
- TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică * valoarea p faţă de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore s.c. sau (iii) bolus i.v. cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă

(administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi s.c. n (%)**	**Heparină terapie i.v. ajustată în funcţie de aPTT n (%)**
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
- enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recidivei acestora la pacienţii cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	Enoxaparină toate regimurile	Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile					LMWH-uri autorizate de UE
		Enoxaparină OD	Enoxaparină BID	Enoxaparină BID la OD	Enoxaparină OD la BID	Enoxaparină Mai mult de o modificare	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg)

administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată i.v., ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării s.c. a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST
Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus i.v. de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată i.v., cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional .
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale
Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată şi după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea s.c., pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) s.c. la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea s.c. repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea s.c. repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare s.c. este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată s.c., până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată i.v. de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea s.c. repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată s.c., expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. şi i.v. timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze s.c. de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze s.c. de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 0,2 ml în:

- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare albastră. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul

după efectuarea injectării

Ambalaje cu:
- 1 seringă preumplută și 2, 6, 10, 20 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 20, 50 și 90 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10 și 20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranţă pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

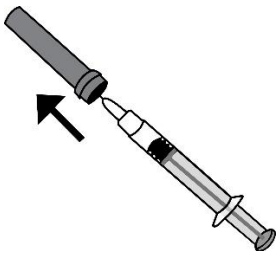
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

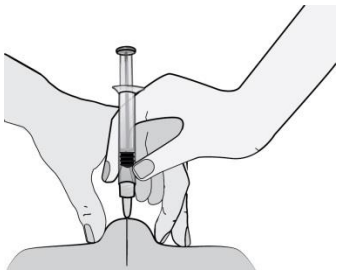


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranță pentru ac

Seringa preumplută are atașat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost

instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

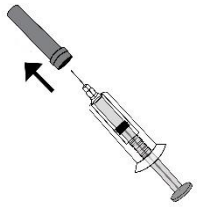
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

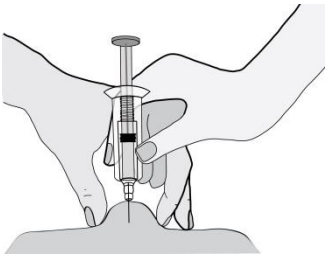


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

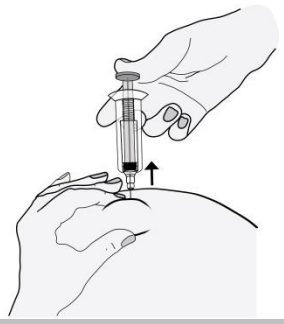
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



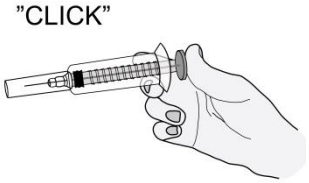
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac UltraSafe Passive

Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.

- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burţii). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

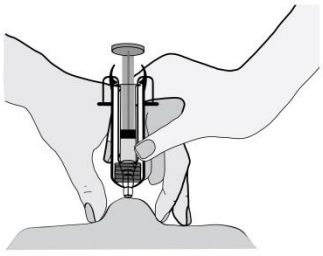
5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

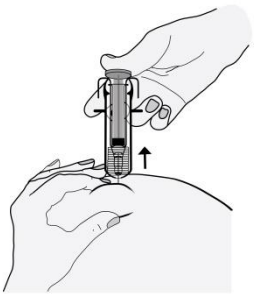
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteți seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a v-instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminaţi împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați pentru a vedea dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de

orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

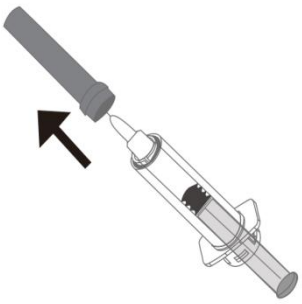
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

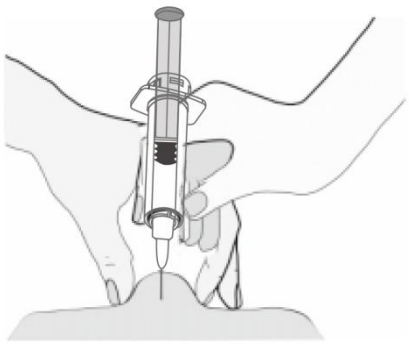


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

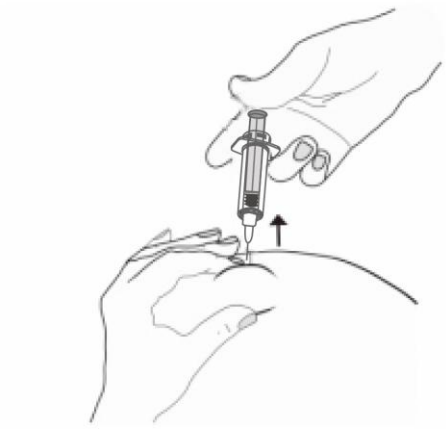
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



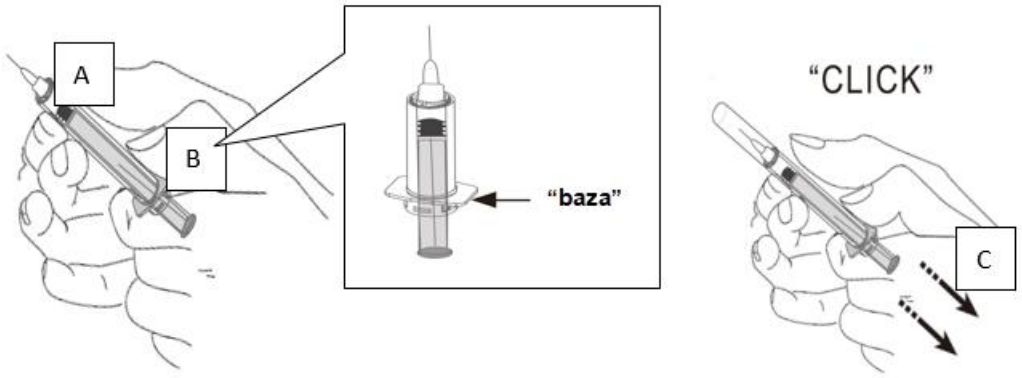
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsaţi în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminaţi împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002

EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 4000 UI (40 mg) / 0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

10000 UI/ml (100 mg/ml) soluţie injectabilă

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 4000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 40 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,4 ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (s.c.). Iniţierea

preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie s.c., de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie s.c..
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu, a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minim 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos (i.v.) unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate s.c.). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienți

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)
- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus i.v. plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală s.c. şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecţie s.c.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu trebuie să se elimine bula de aer din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să reţineţi că în anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. După administrare, locul de injectare nu trebuie frecat .

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecţie s.c.
Pentru injecţia i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii i.v. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză în apă pentru preparate injectabile înainte de şi după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă obişnuită de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile .

- Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia i.v.

- Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului

La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie şi se aruncă lichidul. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conţinutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia i.v.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

- Injecţie în linia arterială:

Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)*

La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

- *Analize de laborator*

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

- *Necroză cutanată/vasculită cutanată*

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

- *Proceduri de revascularizare coronariană percutană*

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă i.v. sau s.c. de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

- *Endocardită infecţioasă acută*

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

- *Femei gravide cu proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

- *Vârstnici*

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

- *Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficienţă hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienţi cu obezitate*

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienţii cu risc.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.

Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.

Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de

trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a

clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea

valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţi cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP şi EP la pacienţii cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP şi EP la pacienţii cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului

von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Placebo o dată pe zi s.c. n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valoarea p faţă de placebo = 0,008 #valoarea p faţă de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9),

p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi s.c. a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c., enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică * valoarea p faţă de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore s.c. sau (iii) bolus i.v. cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică	**Enoxaparina sodică**	**Heparină terapie i.v. ajustată**

	150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c. n (%)	100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi s.c. n (%)	în funcţie de aPTT n (%)
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP) *Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost: – enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5) – enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).			

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]

nesemnificativă			
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată i.v., ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării s.c. a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST

Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus i.v. de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată i.v., cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată şi după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea s.c., pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) s.c. la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea s.c. repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea s.c. repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare s.c. este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată s.c., până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată i.v. de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea s.c. repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată s.c., expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

<u>Interacţiuni farmacocinetice</u>
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. şi i.v. timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze s.c. de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze s.c. de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 0,4 ml în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare galbenă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării

Ambalaje cu:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 și 90 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 2, 6, 10, 20 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranţă pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

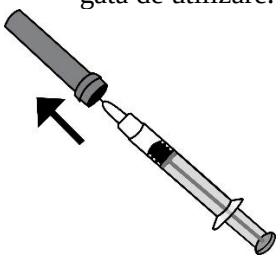
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Reţineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.



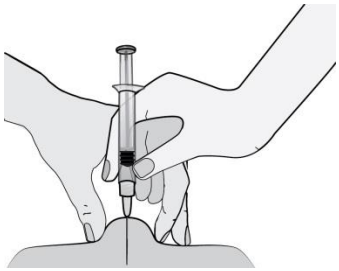
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să

formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteţi efectua singur o injecţie cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați pentru a vedea dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu

medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

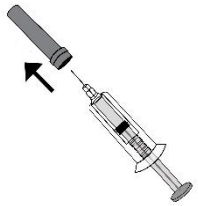
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

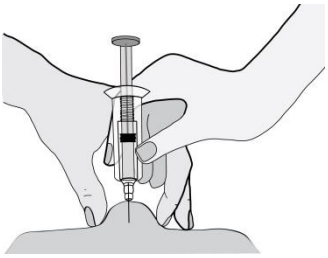


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

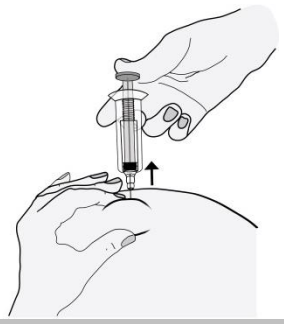
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



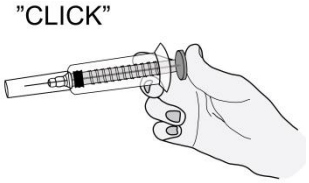
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsaţi în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminaţi împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac UltraSafe Passive
Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați pentru a vedea dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

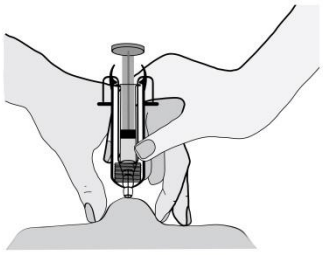
5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

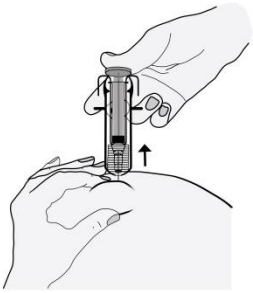
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați pentru a vedea dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

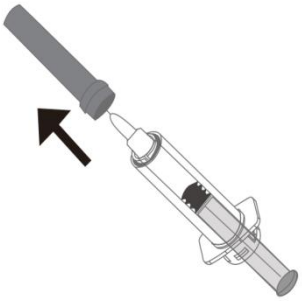
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

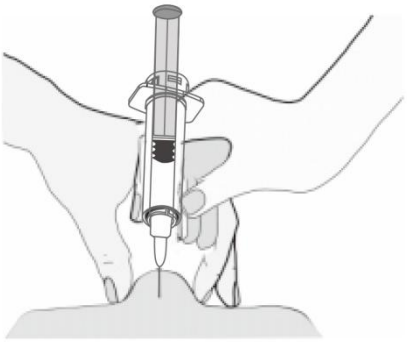


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

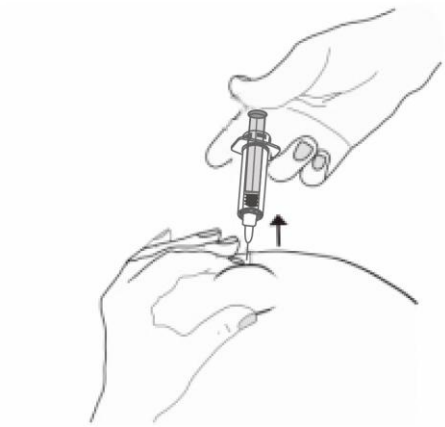
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



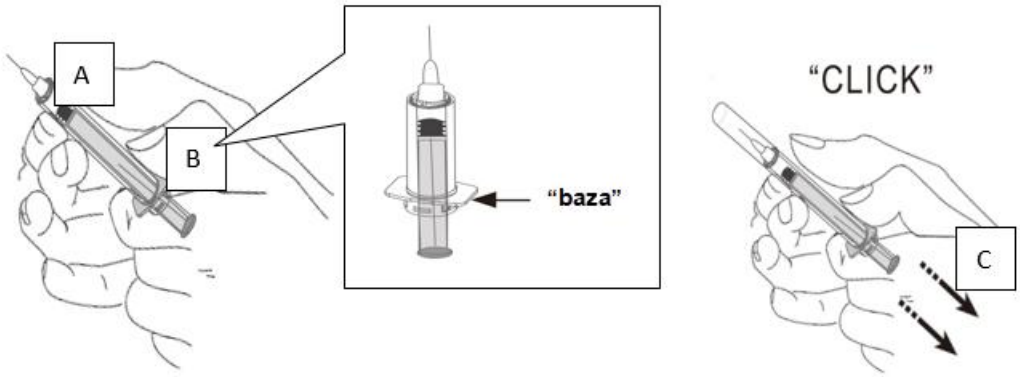
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035

EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 6000 UI (60 mg) / 0,6 ml soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

10000 UI/ml (100 mg/ml) soluţie injectabilă

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 6000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 60 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,6 ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale

Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.

- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (s.c.). Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică

în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie s.c., de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie s.c..
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu, a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos (i.v.) unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate s.c.). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

<u>Grupe speciale de pacienţi</u>

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)

- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus i.v. plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală s.c. şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare

Inhixa este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecţie s.c.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu trebuie să se elimine bula de aer din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să reţineţi că în anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. După administrare, locul de injectare nu trebuie frecat.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecţie s.c.
Pentru injecţia i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii i.v. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă obişnuită de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

- Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia i.v.

- Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului

La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie şi se aruncă lichidul. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conţinutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia i.v.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

- Injecţie în linia arterială:

Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)*

La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

- *Analize de laborator*

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

- *Necroză cutanată/vasculită cutanată*

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

- *Proceduri de revascularizare coronariană percutană*

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă i.v. sau s.c. de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

- *Endocardită infecţioasă acută*

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

- *Femei gravide cu proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

- *Vârstnici*

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

- *Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficienţă hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienţi cu obezitate*

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de

trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a

clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea

valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţi cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP şi EP la pacienţii cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP şi EP la pacienţii cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului

von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Placebo o dată pe zi s.c. n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valoarea p faţă de placebo = 0,008 #valoarea p faţă de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9),

p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi s.c. a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c., enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică * valoarea p faţă de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore s.c. sau (iii) bolus i.v. cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică	**Enoxaparina sodică**	**Heparină terapie i.v. ajustată**

	150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c. n (%)	100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi s.c. n (%)	în funcţie de aPTT n (%)
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP) *Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost: – enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5) – enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).			

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]

nesemnificativă			
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată i.v., ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării s.c. a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST

Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus i.v. de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată i.v., cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată şi după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea s.c., pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) s.c. la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea s.c. repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea s.c. repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare s.c. este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată s.c., până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată i.v. de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea s.c. repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată s.c., expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

<u>Interacţiuni farmacocinetice</u>
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. şi i.v. timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze s.c. de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze s.c. de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecţie subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecţie intravenoasă (bolus) numai pentru indicaţia STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 0,6 ml în :
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare portocalie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării

Ambalaje cu:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranță pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați pentru a vedea dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

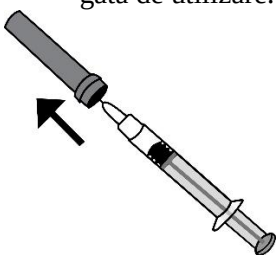
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

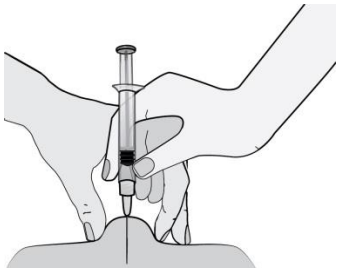


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată,

trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

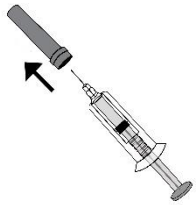
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

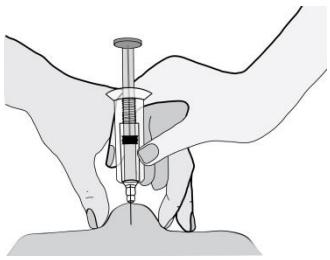


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

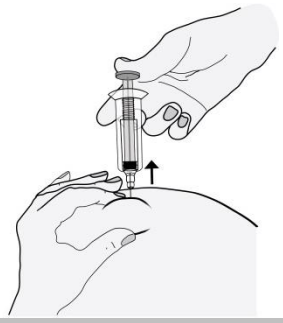
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranță pentru ac UltraSafe Passive

Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranță pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că

puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

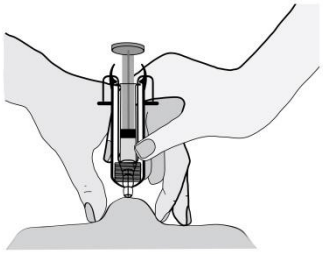
5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

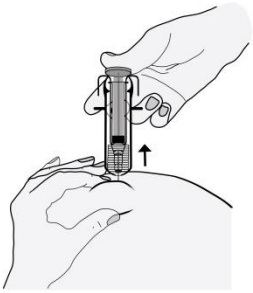
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

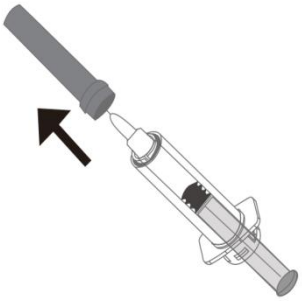
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

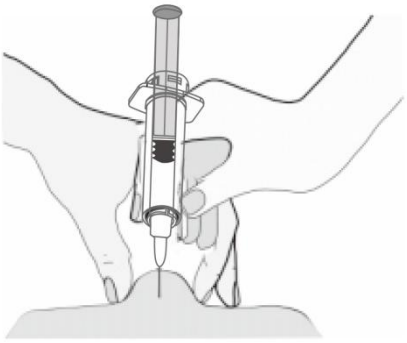


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

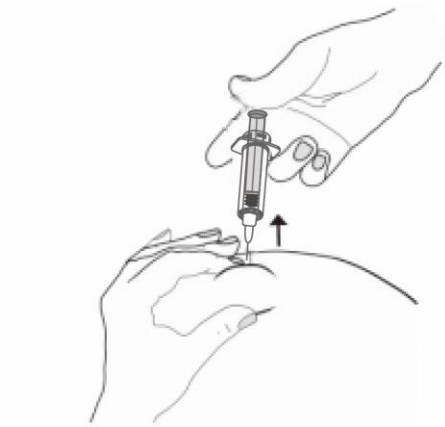
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



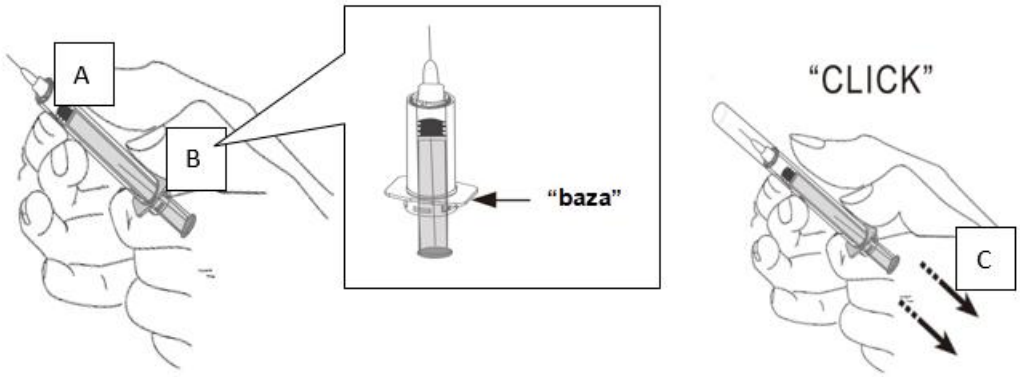
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028

EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 8000 UI (80 mg) / 0,8 ml soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

10000 UI/ml (100 mg/ml) soluţie injectabilă

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 8000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 80 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,8 ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (s.c.). Iniţierea

preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie s.c., de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie s.c..
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu, a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minim 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos (i.v.) unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate s.c.). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienți

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)
- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus i.v. plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală s.c. şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecţie s.c.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu trebuie să se elimine bula de aer din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să reţineţi că în anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. După administrare, locul de injectare nu trebuie frecat.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecţie s.c.
Pentru injecţia i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii i.v. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă obişnuită de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

- Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia i.v.

- Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului

La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie şi se aruncă lichidul. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conţinutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia i.v.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

- Injecţie în linia arterială:

Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)*

La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

- *Analize de laborator*

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

- *Necroză cutanată/vasculită cutanată*

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

- *Proceduri de revascularizare coronariană percutană*

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă i.v. sau s.c. de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

- *Endocardită infecţioasă acută*

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

- *Femei gravide cu proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

- *Vârstnici*

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

- *Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficienţă hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienţi cu obezitate*

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de

trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a

clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea

valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice.

Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Placebo o dată pe zi s.c. n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valoarea p faţă de placebo = 0,008 #valoarea p faţă de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină

sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi s.c. a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c., enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică * valoarea p faţă de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore s.c. sau (iii) bolus i.v. cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică	**Enoxaparina sodică**	**Heparină terapie i.v. ajustată**

	150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c. n (%)	100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi s.c. n (%)	în funcţie de aPTT n (%)
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP) *Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost: – enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5) – enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).			

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]

nesemnificativă			
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată i.v., ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării s.c. a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST

Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus i.v. de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată i.v., cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigaţional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigaţional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată şi după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea s.c., pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) s.c. la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea s.c. repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea s.c. repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare s.c. este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată s.c., până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată i.v. de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea s.c. repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată s.c., expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

<u>Interacţiuni farmacocinetice</u>
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. şi i.v. timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze s.c. de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze s.c. de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 0,8 ml în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare roşie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării

Ambalaje cu:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranță pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

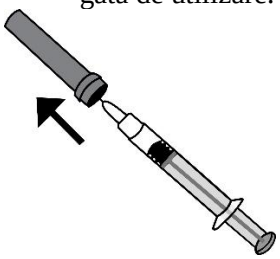
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

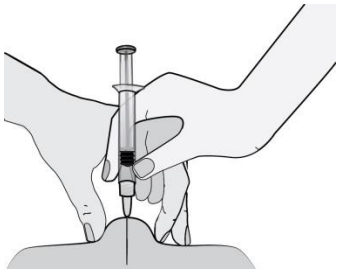


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată şi dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

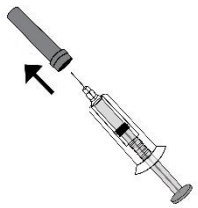
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

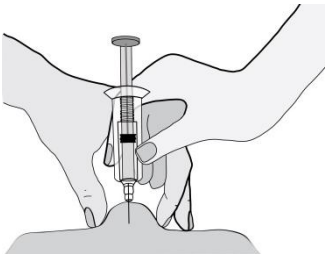


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

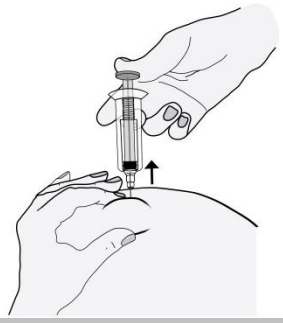
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranță pentru ac UltraSafe Passive

Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranță pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că

puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

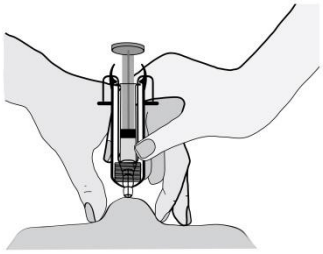
5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

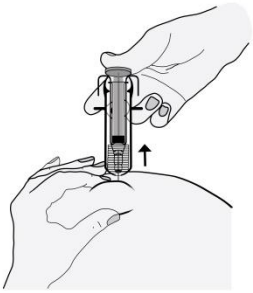
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

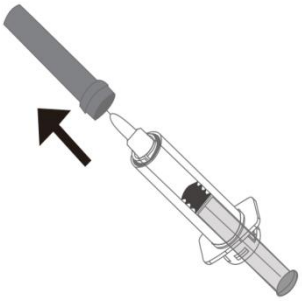
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

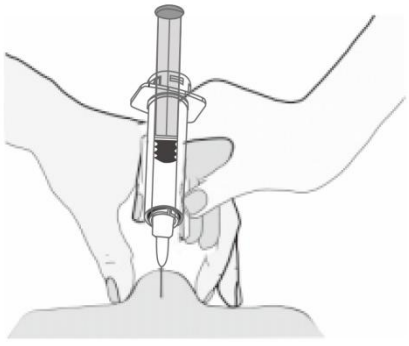


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

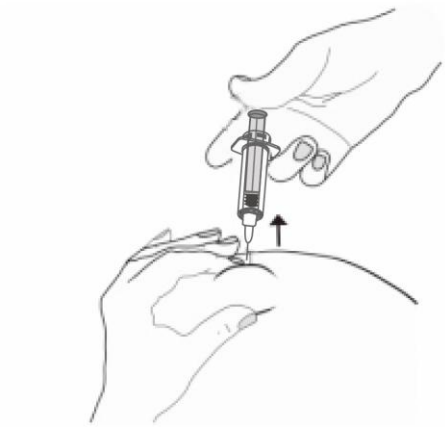
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



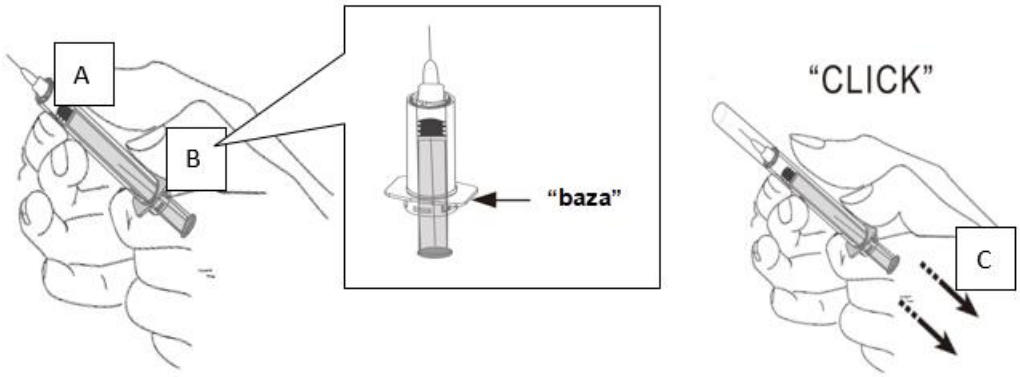
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039

EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 10000 UI (100 mg) / 1 ml soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

10000 UI/ml (100 mg/ml) soluţie injectabilă

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 10000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 100 mg) în apă pentru preparate injectabile 1 ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (s.c.). Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică

în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă deminim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie s.c., de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie s.c..
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu, a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos (i.v.) unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate s.c.). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

<u>Grupe speciale de pacienţi</u>

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)

- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus i.v. plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală s.c. şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecţie s.c.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu trebuie să se elimine bula de aer din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să reţineţi că în anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. După administrare, locul de injectare nu trebuie frecat.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecţie s.c.
Pentru injecţia i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii i.v. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă obişnuită de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

- Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia i.v.

- Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului

La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie şi se aruncă lichidul. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conţinutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia i.v.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

- Injecţie în linia arterială:

Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)*

La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

- *Analize de laborator*

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

- *Necroză cutanată/vasculită cutanată*

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

- *Proceduri de revascularizare coronariană percutană*

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă i.v. sau s.c. de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

- *Endocardită infecţioasă acută*

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

- *Femei gravide cu proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

- *Vârstnici*

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

- *Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficienţă hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienţi cu obezitate*

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienţii cu risc.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.

Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.

Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu

excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).
Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Placebo o dată pe zi s.c. n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valoarea p faţă de placebo = 0,008 #valoarea p faţă de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c. o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi s.c. a fost comparată cu placebo în profilaxia

TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c., enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică * valoarea p faţă de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore s.c. sau (iii) bolus i.v. cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c. n (%)	**Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi s.c. n (%)**	**Heparină terapie i.v. ajustată în funcţie de aPTT n (%)**
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)

Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP) *Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost: – enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5) – enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).			

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	**Enoxaparină n=3526**	**Alte LMWH n=925**	**Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]**
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată i.v., ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării s.c. a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST

Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienți cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus i.v. de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c., urmate de administrarea s.c. la

interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată i.v., cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigaţional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigaţional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale
Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată şi după o administrare unică i.v. Determinarea

cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea s.c., pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus i.v. a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) s.c. la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea s.c. repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea s.c. repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare s.c. este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată s.c., până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este

normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea s.c. repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată i.v. de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea s.c. repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată s.c., expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. şi i.v. timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze s.c. de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze s.c. de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 1 ml în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării

Ambalaje cu:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 și 90 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de

siguranță pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

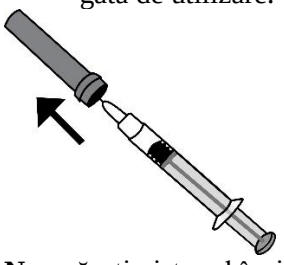
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.



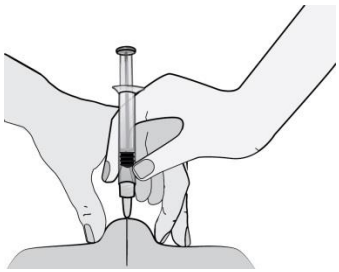
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți

acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de

orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

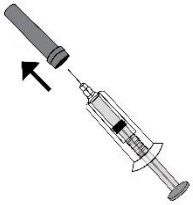
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

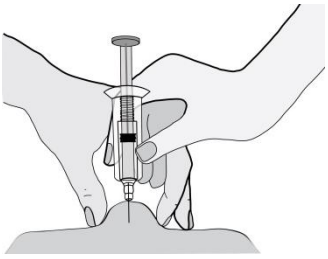


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

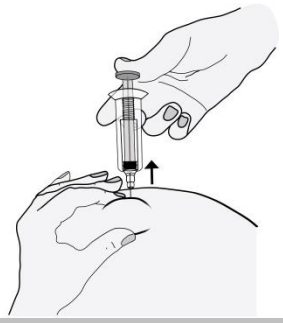
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranță pentru ac UltraSafe Passive

Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranță pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că

puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

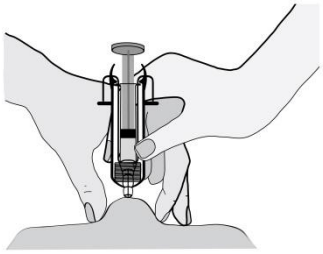
5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

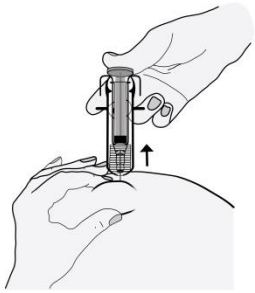
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

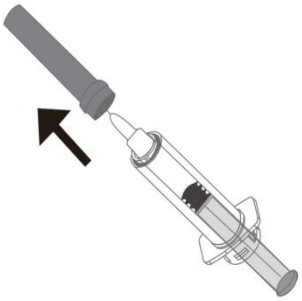
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

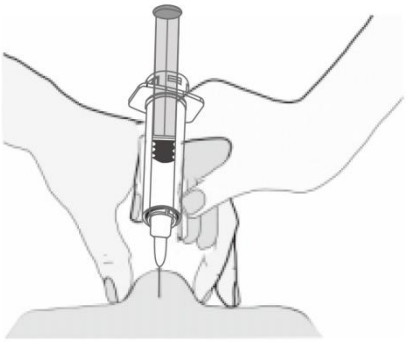


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

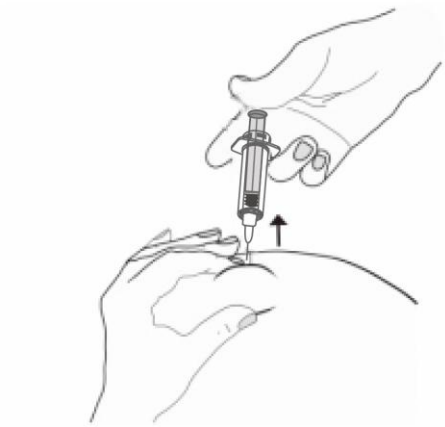
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



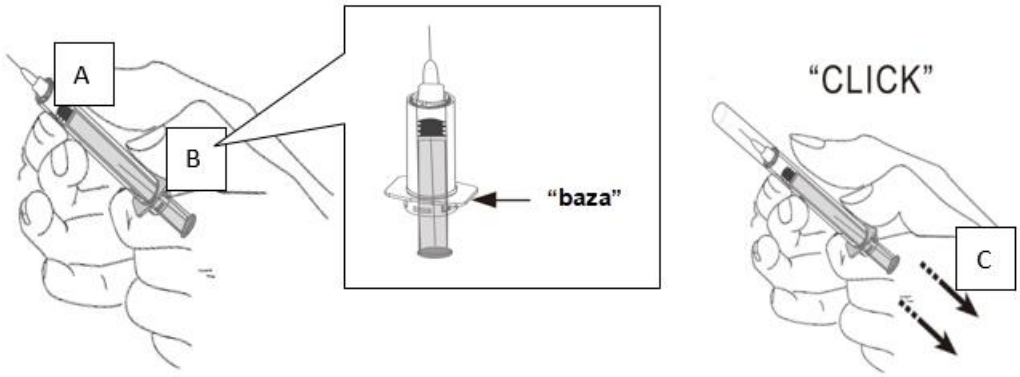
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032

EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 12000 UI (120 mg) / 0,8 mL soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 12000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 120 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,8 mL.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată (subcutanat). Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică

în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minimă 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată, de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie subcutanată.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (*vena iliacă*).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate subcutanat). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată subcutanat cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus intravenos a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.
Nu există date disponibile.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus intravenos iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate subcutanat, urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)
Insuficienţă renală severă
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus intravenos plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală subcutanat și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus intravenos iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

Insuficienţă renală moderată şi uşoară
Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare
Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie subcutanată

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat intravenos, urmat imediat de o injecţie subcutanată
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

Tehnica de injectare s.c.:
Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, bula de aer din seringă nu trebuie eliminată înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să

fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. În anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. Locul de injectare nu trebuie frecat după administrare.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

Injectarea IV (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):
Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus intravenos unic, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
Pentru injecţia intravenoasă, se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul intravenos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului intravenos de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)
Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia intravenoasă.

Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare subcutanată. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului
La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus intravenos suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag 30 mL de soluție din punga de perfuzie şi se aruncă. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 mL rămaşi în punga de perfuzie. Conținutul pungii se amestecă cu grijă. Apoi, se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia intravenosă.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (mL) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia intravenoasă după ce diluarea a fost finalizată, cu o

concentraţie de 300 UI/ml (3 mg/ml)

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI 3 mg/(mL)**
[kg]	**UI**	**[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

Injecţie în linia arterială:
Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale
Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)
La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

La doze utilizate pentru profilaxie
Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.

La doze utilizate pentru tratament
Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:
- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale
Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

Istoric de TIH (>100 zile)
Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

Supravegherea numărului de trombocite
La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

Hemoragie
Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

Analize de laborator
În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.
La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între [15-30 ml/minut], sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

Necroză cutanată/vasculită cutanată
În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

Proceduri de revascularizare coronariană percutană
Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă intravenoasă / subcutanată de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

Endocardită infecţioasă acută
La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat

absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

Proteze valvulare cardiace
Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

Femei gravide cu proteze valvulare cardiace
Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

Vârstnici
La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 mL/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 mL/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 mL/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 mL/min).

Insuficienţă hepatică
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală mică
La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu obezitate
Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC

> 30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

Hiperkaliemie
Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Conținutul de sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată
Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)
Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:
- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă:
Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:
Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:
- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.

Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus intravenos. a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.

Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
- Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au

efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: Hemoragie [α] *Rare*: Hemoragie retroperitoneală	*Frecvente*: Hemoragie [α]	*Foarte frecvente*: Hemoragie [α] *Mai puţin frecvente*: Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: Hemoragie [α] *Rare*: Hemoragie retroperitoneală	*Frecvente*: Hemoragie [α] *Mai puţin frecvente*: Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu cancerneoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: Trombocitoză [β] *Frecvente*: Trombocitopenie	*Mai puţin frecvente*: Trombocitopenie	*Foarte frecvente*: Trombocitoză [β] *Frecvente*: Trombocitopenie	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: Trombo ci-topenie	*Frecvente*: Trombocitoză [β] Trombocitopenie *Foarte rare*: Trombocitopenie imuno-alergică

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400G/L

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale
Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice
Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutatanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	Placebo o dată pe zi subcutanat n (%)
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valoarea p faţă de placebo = 0,008
#valoarea p faţă de sus placebo = 0,537

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm
Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) subcutanat) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi subcutanat a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat, enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	Placebo n (%)
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică
* valoarea p faţă de placebo = 0,0002

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat, (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore subcutanat sau (iii) bolus intravenos cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată	Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi	Heparină terapie intravenos ajustată în funcţie de

	pe zi subcutanat n (%)	subcutanat n (%)	aPTT n (%)
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
–			

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
– enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)
enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	**Enoxaparină n=3526**	**Alte LMWH n=925**	**Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]**
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată intravenos, ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).

Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării subcutanate a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST

Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus intravenos de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată intravenos, cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat subcutanat până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigaţional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus intravenos de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% (p<0,001).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată (p<0,001).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigaţional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, p=0,27 pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică (p< 0,0001) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare (p<0,0001) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare subcutanată unică sau repetată şi după o administrare unică intravenos Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea subcutanată, pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea subcutanată şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea subcutanată unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanat la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea subcutanată repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea subcutanată repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate.
Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea subcutanată repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrarea subcutanată este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea subcutanată şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie intravenoasă a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.
Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată subcutanat, până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate.
Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată intravenos de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea subcutanată repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării subcutanate

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată şi intravenoasă timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze subcutanate de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze subcutanate de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi secțiunea 4.2).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 0,8 ml în cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare purpurie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Ambalaje cu:
- 2, 10 și 30 seringi preumplute
- 10 și 30 seringi preumplute cu capac de siguranță pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranță pentru ac
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta

medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

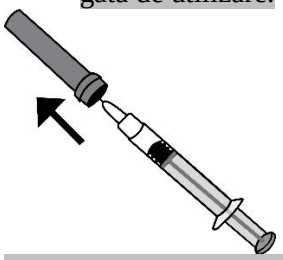
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

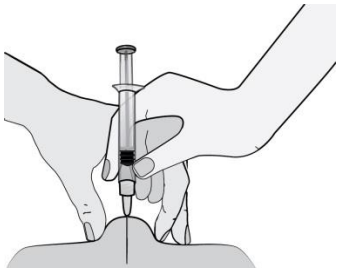


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

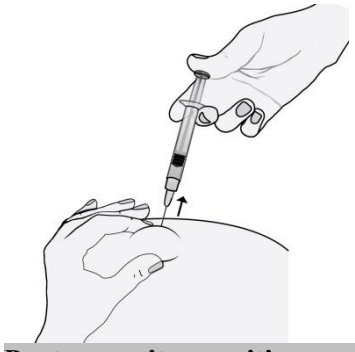
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

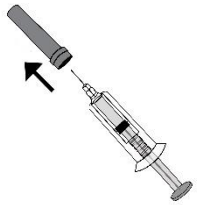
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

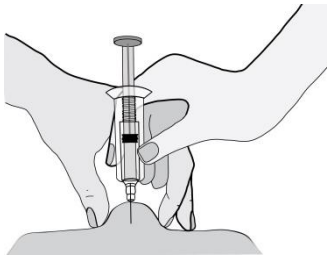


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

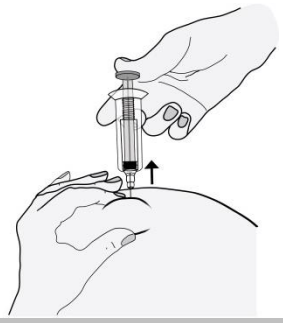
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 15000 UI (150 mg) / 1 mL soluţie injectabilă, în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conţine enoxaparină sodică 15000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 150 mg) în apă pentru preparate injectabile 1 ml.

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

<u>Doze</u>

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.
- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată. Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.

La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată, de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie subcutanată.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate subcutanat). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus intravenos a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupuri speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.
Nu există date disponibile.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus intravenos iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate subcutanată, urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)
- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu rneoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus intravenos plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală subcutanat și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus intravenos iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

Insuficienţă renală moderată şi uşoară
Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Mod de administrare
Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie subcutanată

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat intravenos, urmat imediat de o injecţie subcutanată
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Seringa preumplută jetabilă este pregătită pentru utilizare imediată.

Atunci când se utilizează fiole sau flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

Tehnica de injectare s.c.:
Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, bula de aer nu trebuie eliminată din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. În anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. Locul de injectare nu trebuie frecat după administrare.

Atenţionare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranţă: sistemul de siguranţă este declanşat la sfârşitul injecţiei (vezi instrucţiunile de la pct. 6.6).

În cazul auto-administrării, pacientul trebuie sfătuit să urmeze instrucţiunile furnizate în prospectul cu informaţii pentru pacient, inclus în cutia acestui medicament.

Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut):
Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus intravenos unic, urmat imediat de o injecţie subcutanată
Pentru injecţia intravenoasă, se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului intravenos de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament.
Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)
Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia intravenoasă

Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului
La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus intravenos suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii obişnuite de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție, fie glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie. Se injectează tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 mL rămaşi în punga de perfuzie. Conținutul pungii trebuie amestecat cu grijă. Apoi, se extrage volumul necesar de soluţie diluată cu o seringă pentru administrare în linia intravenoasă.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia intravenoasă după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentraţie de 300 UI (3 mg)/mL

Greutate	Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI (3 mg) / mL
[kg]	UI	[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

Injecţie în linia arterială:
Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)
La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale
Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

Istoric de TIH (>100 zile)
Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

Supravegherea numărului de trombocite

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

Hemoragie
Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

Analize de laborator
În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

Necroză cutanată/vasculită cutanată
În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

Proceduri de revascularizare coronariană percutană
Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă intravenos sau subcutanat de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

Endocardită infecţioasă acută
La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

Proteze valvulare cardiace
Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

Femei gravide cu proteze valvulare cardiace
Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

Vârstnici
La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

Insuficienţă hepatică
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală mică
La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu obezitate
Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

Hiperkaliemie
Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienţii cu risc.

Conținutul de sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată:
Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)
Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:
- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă:
Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:
Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:
- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administraţi sistemic.

Medicamente care cresc valorile potasiului:
Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de

trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a

clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
- Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea

valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice.

Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale
Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice
Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Placebo o dată pe zi subcutanat n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valoarea p faţă de placebo = 0,008
#valoarea p faţă de sus placebo = 0,537

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm
Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) subcutanat) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau

pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi subcutanat a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat, enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică
* valoarea p faţă de placebo = 0,0002

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat, (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore subcutanat sau (iii) bolus intravenos cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru

warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi subcutanat n (%)**	**Heparină terapie intravenoasă ajustată în funcţie de aPTT n (%)**
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
–			

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
- enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	**Enoxaparină n=3526**	**Alte LMWH n=925**	**Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH**

			[interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată intravenos, ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua

14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării subcutanate a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST
Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus intravenos de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată intravenos, cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat subcutanat până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus intravenos de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un

potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale
Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare subcutanată unică sau repetată şi după o administrare unică intravenoasă. Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea subcutanată, pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea subcutanată şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea subcutanată unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanat la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea subcutanată repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea subcutanată repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea subcutanată repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrarea subcutanată este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea subcutanată şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare
Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare
Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie intravenoasă a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore.

Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată subcutanat, până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate. Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală

S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată intravenos de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate

După administrarea subcutanată repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării subcutanate.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată şi intravenoasă timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze subcutanate de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze subcutanate de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție subcutanată
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție IV (bolus) numai pentru indicația STEMI acut
Enoxaparina sodică poate fi administrată în siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2.).

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută
3 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

8 ore

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 1 mL în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare albastru închis. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Ambalaje cu:
- 2, 10 și 30 seringi preumplute
- 10 și 30 seringi preumplute cu capac de siguranță pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranță pentru ac

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

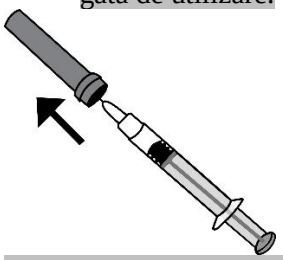
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

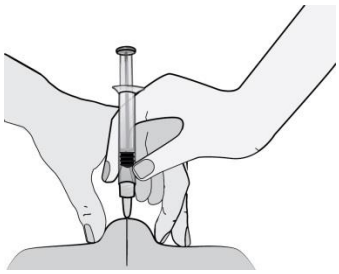


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

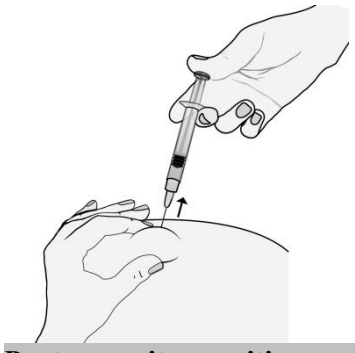
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată şi dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

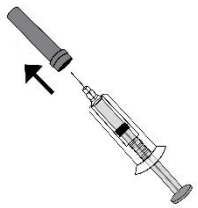
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

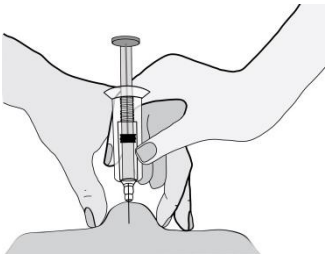


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

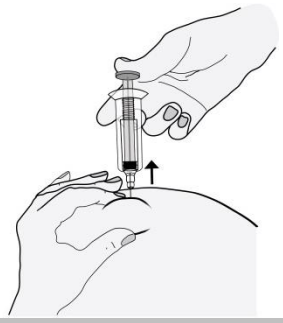
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 30000 UI (300 mg) / 3 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conţine enoxaparină sodică 30000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 300 mg) în apă pentru preparate injectabile 3,0 ml..

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Alcool benzilic (45 mg în 3,0 ml)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV)
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.

- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată. Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
  La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată, de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie subcutanată.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (*vena iliacă*).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi 325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate subcutanat). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată subcutanat cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus intravenos a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienți.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.
Nu există date disponibile.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos paragraful „Insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus intravenos iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate subcutanat, urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)

- Insuficienţă renală severă

Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus intravenos plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală subcutanat şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus intravenos iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Inhixa flacon multidoză conține alcool benzilic și nu trebuie utilizat la nou-născuți și la prematuri (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie subcutanată.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat intravenos, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Atunci când se utilizează flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injectare s.c.:

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, bula de aer nu trebuie eliminată din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, trebuie utilizate seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. În anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. Locul de injectare nu trebuie frecat după administrare.

- Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut)

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus intravenos unic, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
Pentru injecţia intravenoasă, se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului intravenos de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu 5% glucoză în apă pentru preparate injectabile.

Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)
Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia intravenoasă.

Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului
La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie a glucozei 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml de soluţie din punga de perfuzie şi se aruncă. Tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică trebuie injectat în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Conţinutul pungii trebuie amestecat cu grijă. Apoi, volumul necesar de soluţie diluată se extrage cu o seringă pentru administrare în linia intravenoasă.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia intravenoasă. după ce diluarea a fost finalizată, cu o

concentraţie de 300 UI/ml (3 mg)/ml.

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[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

Injecţie în linia arterială
Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale
Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)
La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- *La doze utilizate pentru profilaxie*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.
- *La doze utilizate pentru tratament*

  Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).
  Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.
  La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.
  La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), la alcool benzilic sau la oricare alt excipient dintre cei enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

Având în vedere conținutul de alcool benzilic (vezi pct. 6.1), enoxaparina sodică sub formă de flacon multidoză nu trebuie administrată la nou-născuți și prematuri (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

Istoric de TIH (>100 zile)

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

Supravegherea numărului de trombocite

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul LMWH. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

Hemoragie

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,

- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu substanțe medicamentoase care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

Analize de laborator

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.
La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

Necroză cutanată/vasculită cutanată

În cazul administrării de LMWH, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

Proceduri de revascularizare coronariană percutană

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca

arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă intravenoasă. sau subcutanată de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

Endocardită infecţioasă acută

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

Proteze valvulare cardiace

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

Femei gravide cu proteze valvulare cardiace
Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

Vârstnici

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

Insuficienţă hepatică

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală mică

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu obezitate

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

Hiperkaliemie

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienţii cu risc.

Alcool benzilic

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.
Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic la care se poate manifesta toxicitatea. De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice la sugari și copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare.
La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală sau la femeile însărcinate, cantitățile mari de medicamente care conține alcool benzilic trebuie utilizate cu precauție și doar dacă este necesar deoarece există riscul de acumulare a alcoolului benzilic și din cauza toxicității sale (acidoză metabolică).

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în intervalul dozei recomandate, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată:

- *Medicamente care influențează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este

indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă:

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Deoarece alcoolul benzilic poate traversa placenta, se recomandă utilizarea unei formule care nu conține alcool benzilic.

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

<u>Descrierea reacţiilor adverse selectate</u>
Hemoragii
Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu cancerneoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3).

De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacţii toxice la sugari şi copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare (vezi pct. 4.4).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping" letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică

În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice

Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activități anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Placebo o dată pe zi subcutanat n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valoarea p faţă de placebo = 0,008
#valoarea p faţă de sus placebo = 0,537

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) subcutanat) zilnic, timp de

6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi subcutanat a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat, enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică
* valoarea p faţă de placebo = 0,0002

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat, (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore subcutanat sau (iii) bolus intravenos cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a

obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi subcutanat n (%)**	**Heparină terapie intravenoasă ajustată în funcţie de aPTT n (%)**
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
–			

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
- enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)

enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidența sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	Enoxaparină toate regimurile N=1432	Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile					LMWH-uri autorizate de UE N=428
		Enoxaparină OD N=444	Enoxaparină BID N=529	Enoxaparină BID la OD N=406	Enoxaparină OD la BID N=14	Enoxaparină Mai mult de o modificare N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată intravenos, ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau

externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării subcutanate a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST
Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus intravenos de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată intravenoasă, cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat subcutanat până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigaţional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus intravenos de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigaţional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare subcutanată unică sau repetată şi după o administrare unică intravenoasă Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea subcutanată, pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea subcutanată şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea subcutanată unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanată la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea subcutanată repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea subcutanată repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea subcutanată repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare subcutanată este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea subcutanată şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie

Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare

Enoxaparina sodică este o substanță cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie intravenoasă a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată subcutanat, până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate. Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată intravenos de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea subcutanată repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării subcutanate.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată şi intravenoasă timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze subcutanate de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze subcutanate de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Alcool benzilic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecţie subcutanată

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecţie intravenoasă (bolus) (numai pentru indicaţia STEMI acut)
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 28 de zile la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat maximum 28 de zile la temperaturi sub 25 °C. Alte perioade de păstrare și condiții de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă cu 5% glucoză.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 8 ore la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând cazul în care

metoda de diluare elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.
Pentru condiții de păstrare după prima deschidere și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 3 ml în:
- flacon din sticlăt ransparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic alb în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj cu 1 flacon care conține 3 ml de produs.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/071

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 50000 UI (500 mg) / 5 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conţine enoxaparină sodică 50000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 500 mg) în apă pentru preparate injectabile 5,0 ml.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Alcool benzilic (75 mg în 5,0 ml)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV).
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.

- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată. Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
  - La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minimă 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată, de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie subcutanată.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  - Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate subcutanat). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată subcutanat cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus intravenos a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.
Nu există date disponibile.

Vârstnici
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos paragraful „Insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus intravenos iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate subcutanat, urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)

- Insuficienţă renală severă
- Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus intravenos plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală subcutanat şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus intravenos iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Inhixa flacon multidoză conține alcool benzilic și nu trebuie utilizat la nou-născuți și la prematuri (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie subcutanată.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat intravenos, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Atunci când se utilizează flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

Tehnica de injectare SC

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie SC profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, bula de aer nu trebuie eliminată din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, trebuie utilizate seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. În anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. Locul de injectare nu trebuie frecat după administrare.

Injectarea IV (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut)
Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus intravenos unic, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
Pentru injecţia intravenoasă, se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului intravenos de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu 5% glucoză în apă pentru preparate injectabile.

Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)
Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia intravenoasă.

Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului
La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie a glucozei 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml de soluţie din punga de perfuzie şi se aruncă. Tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică trebuie injectat în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Conţinutul pungii trebuie amestecat cu grijă. Apoi, volumul necesar de soluţie diluată se extrage cu o seringă pentru administrare în linia intravenoasă.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia intravenoasă după ce diluarea a fost finalizată, cu o

concentraţie de 300 UI/ml (3 mg)/ml).

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

Injecţie în linia arterială:
Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale
Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)
La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.

La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară
Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.

Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.

La doze utilizate pentru tratament

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.
Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), la alcool benzilic sau la oricare alt excipient dintre cei enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

Având în vedere conținutul de alcool benzilic (vezi pct. 6.1), enoxaparina sodică sub formă de flacon multidoză nu trebuie administrată la nou-născuți și prematuri (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

Istoric de TIH (>100 zile)

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

Supravegherea numărului de trombocite

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

Hemoragie

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,

– intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
– administrare concomitentă cu substanțe medicamentoase care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

Analize de laborator

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.
La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

Necroză cutanată/vasculită cutanată

În cazul administrării de LHGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

Proceduri de revascularizare coronariană percutană

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu stricteţe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială

trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă intravenoasă sau subcutanată de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

Endocardită infecţioasă acută

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

Proteze valvulare cardiace

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

Femei gravide cu proteze valvulare cardiace

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

Vârstnici

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală

- La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
- Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

Insuficienţă hepatică

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală mică

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu obezitate

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

Hiperkaliemie

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Alcool benzilic

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.
Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic la care se poate manifesta toxicitatea. De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice la sugari și copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare.
La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală sau la femeile însărcinate, cantitățile mari de medicamente care conține alcool benzilic trebuie utilizate cu precauție și doar dacă este necesar deoarece există riscul de acumulare a alcoolului benzilic și din cauza toxicității sale (acidoză metabolică).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în intervalul dozei recomandate, adică practic „nu conţine sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată:

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este

indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,
- Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă:

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Deoarece alcoolul benzilic poate traversa placenta, se recomandă utilizarea unei formule care nu conține alcool benzilic.

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hemoragii
Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană**, **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]*:* ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.
[b]: frecvență bazată pe un studiu retrospectiv efectuat pe un registru care a inclus 3526 de pacienți (a se vedea pct. 5.1)

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400 G/L

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3).
De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice la sugari și copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare (vezi pct. 4.4).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului

von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.
Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Placebo o dată pe zi subcutanat n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valoarea p faţă de placebo = 0,008
#valoarea p faţă de sus placebo = 0,537

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) subcutanat) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei

venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5% (n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi subcutanat a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat, enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică
* valoarea p faţă de placebo = 0,0002

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără EP
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat, (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore subcutanat sau (iii) bolus intravenos cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu

heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi subcutanat n (%)**	**Heparină terapie intravenoasă ajustată în funcţie de aPTT n (%)**
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
–			

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
– enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)
enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	**Enoxaparină n=3526**	**Alte LMWH n=925**	**Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere**

			de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată intravenos, ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua

14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).
Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării subcutanate a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST
Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus intravenos de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată intravenoasă, cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat subcutanat până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus intravenos de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un

potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare subcutanată unică sau repetată şi după o administrare unică intravenoasă Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea subcutanată, pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea subcutanată şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea subcutanată unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanată la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea subcutanată repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea subcutanată repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea subcutanată repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare subcutanată este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea subcutanată şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie

Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare

Enoxaparina sodică este o substanță cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie intravenoasă a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată subcutanat, până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate. Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată intravenos de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea subcutanată repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării subcutanate.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată şi intravenoasă timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze subcutanate de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze subcutanate de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Alcool benzilic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecție SC

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție IV (bolus) (numai pentru indicația STEMI acut)

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 28 de zile la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat maximum 28 de zile la temperaturi sub 25 °C. Alte perioade de păstrare și condiții de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă cu 5% glucoză.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 8 ore la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând cazul în care metoda de diluare elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
Pentru condiții de păstrare după prima deschidere și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 5 ml în:
Flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic alb în cutie de carton

Mărimi de ambalaj cu 5 flacoane care conțin 5 ml de produs.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/072

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 100000 UI (1000 mg) /10 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conţine enoxaparină sodică 100000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 1000 mg) în apă pentru preparate injectabile 10,0 ml.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

Enoxaparina sodică este un medicament biologic care se obţine prin depolimerizarea alcalină a esterului benzilic al heparinei provenite din mucoasa intestinală porcină.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Alcool benzilic (150 mg în 10,0 ml)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inhixa este indicat la adulţi pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenţii pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţii cu afecţiuni medicale acute (cum sunt insuficienţă cardiacă acută, insuficienţă respiratorie, infecţii severe sau afecţiuni reumatice) şi cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV).
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenţie chirurgicală.
- Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.
- Prevenţia formării de trombi în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
  - Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
  - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienţii care trebuie trataţi medical sau cu intervenţie ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu risc moderat şi crescut, cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale
Riscul tromboembolic individual poate fi estimat utilizând un model validat de stratificare a riscului.

- La pacienţii cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată. Iniţierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenţia chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace şi sigură în intervenţiile chirurgicale cu risc moderat.
  - La pacienţii cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menţinut o perioadă de minim 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecţie subcutanată, de preferat iniţiată cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă este necesară iniţierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecţie trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenţia chirurgicală.
  - La pacienţii la care se efectuează o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
  - La pacienţii cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenţie chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale
Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecţie subcutanată.
Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puţin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilităţii). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP şi EP
Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat fie sub formă de o injecţie pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecţii pe zi a câte 100 UI/kg (1 mg/kg).
Schema de tratament trebuie aleasă de către medic, pe baza evaluării individuale, inclusiv a evaluării riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare. Schema de tratament cu doza de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrată o dată pe zi trebuie utilizată la pacienţii fără complicaţii, cu risc scăzut de reapariţie a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toţi ceilalţi pacienţi, cum sunt pacienţii cu obezitate, EP simptomatică, neoplasm, TEV recurentă sau tromboză proximală (vena iliacă).

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie pentru o perioadă medie de 10 zile. Terapia cu anticoagulant oral trebuie iniţiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale”, de la sfârşitul pct. 4.2).

În tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței acestora la pacienții cu neoplasm activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi până la 6 luni.
Beneficiul tratamentului anticoagulant continuu trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

Prevenţia formării de trombi în timpul hemodializei
Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.
La pacienţii cu risc crescut de hemoragie, doza trebuie scăzută la 50 UI/kg (0,5 mg/kg) în cazul abordului vascular dublu sau la 75 UI/kg (0,75 mg/kg) în cazul abordului vascular unic.

În timpul hemodializei, enoxaparina sodică trebuie introdusă în linia arterială a circuitului, la începutul şedinţei de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o şedinţă cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o şedinţă mai lungă decât în mod normal, se poate administra o doză suplimentară de 50 UI/kg până la 100 UI/kg (0,5 mg/kg până la 1 mg/kg).

Nu sunt disponibile date la pacienţii care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament şi în timpul şedinţelor de hemodializă.

Sindrom coronarian acut: tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI şi tratamentul STEMI acut

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecţie subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menţinut timp de minimum 2 zile şi continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
  - Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toţi pacienţii care nu au contraindicaţii, în doză iniţială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienţi care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) şi în doză de întreţinere de 75 mg/zi-325 mg/zi, administrată pe termen lung, indiferent de strategia de tratament.

- Pentru tratamentul STEMI acut, doza recomandată de enoxaparină sodică este de un bolus intravenos unic a 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată a câte 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore (maximum 10000 UI (100 mg) pentru fiecare dintre primele două doze administrate subcutanat). Trebuie administrată asociat terapie antiagregantă plachetară adecvată, cum este acidul acetilsalicilic administrat oral (75 mg până la 325 mg, o dată pe zi), cu excepţia cazului în care este contraindicat. Durata recomandată a tratamentului este de 8 zile sau până la externarea din spital, oricare survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de iniţierea terapiei fibrinolitice şi până la 30 minute după iniţierea acesteia.
  - Pentru doza la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
  - La pacienţii trataţi prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată subcutanat cu mai puţin de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului, trebuie administrat un bolus intravenos a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

<u>Grupe speciale de pacienţi</u>

<u>Copii şi adolescenţi</u>
Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite.
Nu există date disponibile.

<u>Vârstnici</u>
Pentru toate indicaţiile, cu excepţia STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienţii vârstnici, cu excepţia cazului în care este afectată funcţia renală (vezi mai jos paragraful „Insuficienţă renală” şi pct. 4.4).
Pentru tratamentul STEMI acut la pacienţii vârstnici, cu vârsta ≥75 ani, nu trebuie administrat un bolus intravenos iniţial. Administrarea se iniţiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate subcutanat, urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată subcutanat pentru dozele rămase).
Pentru doze la pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală, vezi mai jos „insuficienţă renală” şi pct. 4.4.

<u>Insuficienţă hepatică</u>

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 şi 5.2) şi se impun măsuri de precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 5.2)

- Insuficienţă renală severă
- Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

Tabel de doze la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei în intervalul 15-30 ml/min):

Indicaţie	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul TVP şi EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	100 UI/kg (1 mg/kg) masă corporală s.c. o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta sub 75 ani)	1 x 3000 UI (30 mg) bolus intravenos plus 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală subcutanat şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienţi cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus intravenos iniţial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, şi ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, subcutanat, la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicaţiei în hemodializă.

- Insuficienţă renală moderată şi uşoară

Cu toate că nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min), se recomandă monitorizare clinică atentă.

Inhixa flacon multidoză conține alcool benzilic și nu trebuie utilizat la nou-născuți și la prematuri (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Inhixa nu este indicat pentru utilizare intramusculară și nu trebuie administrat pe această cale.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenţie chirurgicală, pentru tratamentul TVP şi EP, tratamentul extins al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ, tratamentul anginei pectorale instabile şi al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecţie subcutanată.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus unic injectat intravenos, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
- Pentru prevenţia trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei, se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă.

Atunci când se utilizează flacoane multidoză, se recomandă utilizarea unei seringi pentru tuberculină sau echivalentă, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

Tehnica de injectare s.c.

Injecţia trebuie efectuată, de preferat, atunci când pacientul este întins la orizontală. Enoxaparina sodică se administrează în injecţie subcutanată profundă.

Atunci când se utilizează seringi preumplute, bula de aer nu trebuie eliminată din seringă înainte de injectare, pentru a evita pierderea de medicament. Atunci când doza de medicament care urmează să fie injectată necesită ajustare pe baza greutăţii corporale a pacientului, trebuie utilizate seringile preumplute gradate pentru a obţine volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. În anumite cazuri nu este posibil să obţineţi o doză exactă, din cauza gradaţiilor seringii şi, în astfel de situaţii, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradaţie.

Locurile de administrare trebuie alternate între zona stângă şi zona dreaptă anterolaterală sau posterolaterală a peretelui abdominal.

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândeţe între degetul mare şi degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecţiei. Locul de injectare nu trebuie frecat după administrare.

Injectarea i.v. (bolus) (numai pentru indicaţia în STEMI acut)
Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie iniţiat cu un bolus intravenos unic, urmat imediat de o injecţie subcutanată.
Pentru injecţia intravenoasă, se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringa preumplută.
Enoxaparina sodică trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase. Nu trebuie amestecată sau administrată simultan cu alte medicamente. Pentru a evita o eventuală amestecare a enoxaparinei sodice cu alte medicamente, abordul venos ales trebuie spălat cu o cantitate suficientă de soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile, înainte de şi după administrarea bolusului intravenos de enoxaparină sodică, pentru a curăţa portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiţii de siguranţă cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile.

Bolus iniţial a 3000 UI (30 mg)
Pentru bolusul iniţial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, volumul în exces trebuie să fie eliminat, pentru a rămâne numai 3000 UI (30 mg) în seringă. Doza de 3000 UI (30 mg) poate fi ulterior injectată direct prin linia intravenoasă.

Bolus suplimentar pentru PTCA, atunci când ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului
La pacienţii trataţi prin PTCA, trebuie administrat un bolus i.v. suplimentar de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonaşului.

Pentru a asigura exactitatea volumului mic care urmează să fie injectat, se recomandă diluarea medicamentului până la 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pentru a obţine o soluţie de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizând o seringă preumplută de 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică, se recomandă utilizarea unei pungi de perfuzie a 50 ml (de exemplu utilizarea fie a unei soluţii perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie a glucozei 5% în apă pentru preparate injectabile), după cum urmează:
Se extrag cu o seringă 30 ml de soluţie din punga de perfuzie şi se aruncă. Tot conţinutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică trebuie injectat în cei 20 ml rămaşi în punga de perfuzie. Conţinutul pungii trebuie amestecat cu grijă. Apoi, volumul necesar de soluţie diluată se extrage cu o seringă pentru administrare în linia intravenoasă.

După ce se finalizează diluarea, volumul care urmează să fie injectat poate fi calculat utilizând următoarea formulă [volumul soluţiei diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluţiei diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia intravenoasă după ce diluarea a fost finalizată, cu o

concentraţie de 300 UI/ml (3 mg)/ml).

Greutate	**Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volumul de injectat după diluare până la o concentraţie finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)**
[kg]	**UI**	**[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

Injecţie în linia arterială:
Se administrează prin linia arterială a circuitului de dializă pentru prevenirea trombozei în circulaţia extracorporeală în timpul hemodializei.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi medicamente anticoagulante orale
Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Trebuie intensificate monitorizarea clinică şi efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalised Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.
Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menţine valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicaţie, la două testări succesive.
La pacienţii care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică şi anticoagulante orale cu acţiune directă (AOAD)
La pacienţii care urmează tratament cu enoxaparină sodică, se întrerupe administrarea de enoxaparină sodică, iar administrarea de AOAD se începe cu 0 până la 2 ore înainte de momentul programat pentru următoarea administrare de enoxaparină sodică, în conformitate cu informaţiile de prescriere ale AOAD.
La pacienţii care urmează tratament cu AOAD, prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată la momentul în care ar fi fost administrată următoarea doză de AOAD.

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncţiei lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariţie a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 12 ore, între ultima injecţie cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice şi introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 24 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.

Iniţierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.

La doze utilizate pentru tratament

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncţii de cel puţin 24 ore, între ultima injecţie de enoxaparină sodică administrată în doze curative şi introducerea acului sau cateterului (vezi şi pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puţin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienţii cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puţin 48 ore, între efectuarea puncţiei/introducerea sau îndepărtarea cateterului şi administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienţii trataţi cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

Valorile activităţii anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariţia hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puţin 4 ore după puncţia rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor şi riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât şi riscul de hemoragie în contextul procedurii şi al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicaţii

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivaţii acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), la alcool benzilic sau la oricare alt excipient dintre cei enumeraţi la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi şi pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic şi afecţiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezenţa neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenţie chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- Anestezie spinală sau epidurală sau anestezie loco-regională, atunci când enoxaparina sodică a fost utilizată în doză curativă în ultimele 24 ore (vezi pct. 4.4).

Având în vedere conținutul de alcool benzilic (vezi pct. 6.1), enoxaparina sodică sub formă de flacon multidoză nu trebuie administrată la nou-născuți și prematuri (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

HGMM sunt medicamente biologice. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte HGMM. Aceste medicamente prezintă diferenţe în privinţa procesului de fabricaţie, greutăţii moleculare, activităţii anti-Xa şi anti-IIa specifice, unităţilor, dozelor şi eficacităţii şi siguranţei clinice. Aceasta determină diferenţe între farmacocinetică şi acţiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică şi interacţiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenţie specială şi respectarea instrucţiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

Istoric de TIH (>100 zile)

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienţii cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezenţa anticorpilor circulanţi (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanţi pot persista mai mulţi ani.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauţie la pacienţii cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanţi. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor şi riscurilor şi după evaluarea tratamentelor alternative care nu conţin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

Supravegherea numărului de trombocite

La pacienții cu neoplasm cu valoarea trombocitelor sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare doar în funcție de fiecare caz individual și se recomandă monitorizarea atentă.
Riscul de TIH mediată de anticorpi există şi în cazul HGMM. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a şi a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Riscul de TIH este mai mare la pacienţi după intervenţii chirurgicale şi, mai ales, după intervenţii chirurgicale cardiace şi la pacienţii cu cancer.
În consecinţă, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de iniţierea terapiei cu enoxaparină sodică şi, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.
Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială şi/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacţii alergice sau anafilactoide în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienţii trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome şi, dacă apar, că trebuie să informeze medicul generalist.
În practică, dacă se observă o scădere semnificativă confirmată a numărului de trombocite (30 până la 50% din valoarea iniţială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică şi pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conţine heparine.

Hemoragie

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei şi trebuie instituit tratamentul adecvat.
Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudenţă în situaţiile clinice cu potenţial crescut de sângerare, cum sunt:
- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenţie chirurgicală neurologică sau oftalmologică,
- administrare concomitentă cu substanțe medicamentoase care afectează hemostaza (vezi pct. 4.5).

Analize de laborator

În doze utilizate pentru profilaxia tromboemboliei venoase, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ timpul de sângerare şi rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.
La doze mai mari, poate apărea creşterea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi ale timpului de coagulare activată (ACT). Creşterea valorilor aPTT şi ACT nu este corelată liniar cu creşterea activităţii antitrombotice a enoxaparinei sodice şi, prin urmare, acestea nu sunt adecvate şi nu sunt fiabile pentru monitorizarea activităţii enoxaparinei sodice.

Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi şi pct. 4.3).
Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncţie spinală, care au determinat paralizia de lungă durată sau permanentă. Aceste evenimente sunt rare pentru enoxaparina sodică, administrată în doză de 4000 UI (40 mg), o dată pe zi, sau mai mică. Riscul de apariţie a acestor evenimente este mai mare în cazul utilizării post-operatorii a cateterelor epidurale permanente, în cazul asocierii cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), în cazul puncţiei epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale spinale sau cu diformităţi spinale.

Pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncţia spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea şi scoaterea cateterului epidural sau puncţia lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaşte perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienţi un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienţii cu un clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/minut, sunt necesare evaluări suplimentare, deoarece eliminarea enoxaparinei sodice este mai îndelungată (vezi pct. 4.2).

Dacă medicul decide să administreze anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau puncţiei lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive şi motorii (amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), tulburări de motilitate intestinală şi/sau vezicală. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent şi iniţiat tratament, incluzând luarea în considerare a decompresiei măduvei spinării, cu toate că un astfel de tratament este posibil să nu prevină sau să remită sechelele neurologice.

Necroză cutanată/vasculită cutanată

În cazul administrării de HGMM, a fost raportată apariţia necrozei cutanate şi a vasculitei cutanate, care impune întreruperea cu promptitudine a tratamentului.

Proceduri de revascularizare coronariană percutană

Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare consecutiv procedurilor instrumentale vasculare aplicate în tratamentul anginei pectorale instabile, NSTEMI şi STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obţină hemostaza la locul de puncţie după PTCA. Dacă se utilizează un dispozitiv de închidere, teaca arterială poate fi îndepărtată imediat. Dacă se utilizează metoda compresiei manuale, teaca arterială trebuie îndepărtată la 6 ore după ultima administrare injectabilă intravenoasă sau subcutanată de enoxaparină sodică. Dacă tratamentul este continuat, următoarea doză planificată de enoxaparină

sodică nu trebuie administrată mai curând de 6-8 ore de la scoaterea tecii arteriale. Locul procedurii trebuie supravegheat pentru depistarea semnelor unei sângerări sau a formării unui hematom.

Endocardită infecţioasă acută

La pacienţii cu endocardită infecţioasă acută, nu este recomandată, de obicei, administrarea de heparine, din cauza riscului de hemoragie cerebrală. Dacă un astfel de tratament este considerat absolut necesar, decizia trebuie luată numai după evaluarea individuală atentă a beneficiilor şi riscurilor.

Proteze valvulare cardiace

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienţii cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienţi cu proteze valvulare cardiace trataţi cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicaţi, inclusiv afecţiunea preexistentă şi datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei şi al fătului.

Femei gravide cu proteze valvulare cardiace

Utilizarea enoxaparinei sodice pentru tromboprofilaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei şi al fătului. După punerea pe piaţă, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprofilaxie. Femeile gravide cu proteze valvulare cardiace pot avea un risc mai mare de tromboembolie.

Vârstnici

La vârstnici, nu s-a observat o tendinţă de creştere a apariţiei sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienţii vârstnici (în special pacienţii cu vârsta de optzeci de ani şi peste) pot avea un risc crescut de complicaţii hemoragice în cazul intervalului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienţii cu vârsta mai mare de 75 ani, trataţi pentru STEMI (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă renală

- La pacienţii cu insuficienţă renală, creşte expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce creşte riscul de sângerare. La aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă şi poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activităţii anti-Xa (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
- Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienţi, în afara prevenţiei formării trombilor în circulaţia extracorporeală, în timpul hemodializei.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparină sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice şi profilactice (vezi pct. 4.2).
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) şi uşoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

Insuficienţă hepatică

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică, din cauza unui potenţial crescut de sângerare. La pacienţii cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă şi nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală mică

La femeile cu greutate mică (<45 kg) şi la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creştere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcţie de greutate), ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, la aceşti pacienţi, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

Pacienţi cu obezitate

Pacienţii cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranţa şi eficacitatea dozelor profilactice la pacienţii cu obezitate (IMC >30 kg/m^2) nu au fost complet stabilite şi nu există un consens în ceea ce priveşte ajustarea dozei. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi cu atenţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de tromboembolie.

Hiperkaliemie

Heparinele pot suprima secreţia suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienţi cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei trataţi cu medicamente cunoscute a creşte valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentraţia plasmatică a potasiului trebuie monitorizată periodic, în special la pacienţii cu risc.

Alcool benzilic

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.
Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic la care se poate manifesta toxicitatea. De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice la sugari și copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare.
La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală sau la femeile însărcinate, cantitățile mari de medicamente care conține alcool benzilic trebuie utilizate cu precauție și doar dacă este necesar deoarece există riscul de acumulare a alcoolului benzilic și din cauza toxicității sale (acidoză metabolică).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, în intervalul dozei recomandate, adică practic „nu conține sodiu”.

Pustuloză exantematică generalizată acută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați cu privire la semne și simptome și trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de enoxaparină trebuie oprită imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrare concomitentă nerecomandată:

- *Medicamente care influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4)*

Se recomandă ca administrarea anumitor medicamente care influenţează hemostaza să fie întreruptă anterior terapiei cu enoxaparină sodică, cu excepţia cazului în care există o indicaţie strictă. Dacă este indicată asocierea, enoxaparina sodică trebuie utilizată sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator atunci când este adecvată. Aceste medicamente includ medicamente cum sunt:

- Salicilaţi cu administrare sistemică, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii şi AINS, inclusiv ketorolac,

– Alte medicamente trombolitice (de exemplu alteplază, reteplază, streptokinază, tenecteplază, urokinază) şi anticoagulante (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu prudenţă:

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudenţă concomitent cu enoxaparina sodică:

- *Alte medicamente care influenţează hemostaza, cum sunt:*
  - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecţie), clopidogrel, ticlopidină şi antagonişti ai glicoproteinei IIb/IIIa indicaţi în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
  - Dextran 40,
  - Glucocorticoizi administraţi sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

Medicamentele care cresc kaliemia pot fi administrate concomitent cu enoxaparina sodică sub supraveghere clinică atentă şi monitorizare de laborator (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

La om, nu există dovezi că enoxaparina traversează bariera placentară în timpul trimestrelor II şi III de sarcină. Nu sunt disponibile informaţii cu privire la trimestrul I de sarcină.
Studiile la animale nu au evidenţiat fetotoxicitate sau teratogenitate (vezi pct. 5.3). Datele provenite de la animale au arătat că traversarea placentei de către enoxaparină este minimă.
Enoxaparina sodică trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă medicul a stabilit că este absolut necesar.
Femeile gravide cărora li s-a administrat enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenţie pentru apariţia de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunţată şi trebuie avertizate cu privire la riscul hemoragic. Global, datele sugerează că nu există dovezi ale unui risc hemoragic crescut, de trombocitopenie sau osteoporoză, în raport cu riscul observat la femeile care nu sunt gravide, cu excepţia celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Deoarece alcoolul benzilic poate traversa placenta, se recomandă utilizarea unei formule care nu conține alcool benzilic.

Alăptarea

La om, nu se cunoaşte dacă enoxaparina nemetabolizată se excretă în lapte. La femelele de şobolan în lactaţie, trecerea enoxaparinei sau a metaboliţilor săi în lapte este foarte mică.
Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Inhixa poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică şi fertilitatea. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienţi care au fost trataţi cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienţi cu risc de complicaţii tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienţi cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia TVP, 559 pacienţi pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienţi pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q şi 10176 pacienţi pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcţie de indicaţii. Pentru profilaxia TVP după intervenţii chirurgicale sau la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute, doza de enoxaparină sodică a fost de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi. În tratamentul TVP, cu sau fără EP, pacienţii cărora li se administra enoxaparină sodică au fost trataţi fie cu o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie cu o doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), administrată subcutanat o dată pe zi. În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără undă Q, dozele au fost de 100 UI/kg (1 mg/kg), administrate subcutanat la interval de 12 ore, iar în studiul clinic pentru tratamentul STEMI acut, schema de tratament cu enoxaparină sodică a constat în administrarea în bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat de administrarea subcutanată a 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore.

În studiile clinice, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia şi trombocitoza (vezi pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” mai jos).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și EP.

A fost raportată o pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (consultați pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacţii adverse observate în cadrul studiilor clinice şi cele raportate din experienţa după punerea pe piaţă (* indică reacţii din experienţa după punerea pe piaţă) sunt detaliate mai jos.
Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); şi foarte rare (<1/10000) sau cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări hematologice şi limfatice
- Frecvente: hemoragie, anemie hemoragică*, trombocitopenie, trombocitoză
- Rare: eozinofilie*
- Rare: cazuri de trombocitopenie imuno-alergică, cu tromboză; în unele dintre acestea, tromboza s-a complicat cu infarct de organ sau ischemie la nivelul unui membru (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului imunitar
- Frecvente: reacţie alergică
- Rare: reacţii anafilactice/anafilactoide, inclusiv şoc*.

Tulburări ale sistemului nervos
- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare
- Rare: hematom spinal* (sau hematom intrarahidian). Aceste reacţii au determinat leziuni neurologice de diferite grade, inclusiv paralizie de lungă durată sau permanentă (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creştere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puţin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestatice hepatice*.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puţin frecvente: dermatită buloasă
- Rare: alopecie*
- Rare: vasculită cutanată*, necroză cutanată*, care apar de obicei la locul injectării (aceste manifestări au fost precedate, de obicei, de purpură sau plăci eritematoase, infiltrate şi dureroase).
  Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
  Se remit după câteva zile şi nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.
- Cu frecvenţă necunoscută: Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacţii la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamaţie, noduli, durere sau reacţii)
- Mai puţin frecvente: iritaţie locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigaţii diagnostice
- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

<u>Descrierea reacţiilor adverse selectate</u>

Hemoragii
Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienţi (pacienţi cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale, complicaţiile hemoragice au fost considerate majore: (1) dacă hemoragia a provocat un eveniment semnificativ clinic, sau (2) dacă a fost asociată cu scăderea valorilor hemoglobinei ≥2 g/dl sau cu transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de sânge. Hemoragiile retroperitoneală şi intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.
Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezenţa factorilor de risc asociaţi, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Clasificare a pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α]	*Foarte frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente* [b]: ***Hemoragie***	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Rare*: **Hemoragie retroperitoneală**	*Frecvente*: **Hemoragie** [α] *Mai puţin frecvente*: **Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală**

[α]: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis şi hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie şi trombocitoză (a se vedea pct. 4.4 Monitorizarea numărului de trombocite)

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Profilaxia la pacienţii cărora li s-au efectuat intervenţii chirurgicale	Profilaxia la pacienţii cu afecţiuni medicale	Tratamentul pacienţilor cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul prelungit al TVP și EP la pacienții cu neoplasm activ	Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală instabilă şi IM fără undă Q	Tratamentul pacienţilor cu STEMI acut
Tulburări hematologice şi limfatice	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Foarte frecvente*: **Trombocitoză**[β] *Frecvente*: **Trombocitopenie**	*Necunoscut:* ***Trombocitopenie***	*Mai puţin frecvente*: **Trombocitopenie**	*Frecvente*: **Trombocitoză**[β] **Trombocitopenie** *Foarte rare*: **Trombocitopenie imuno-alergică**

[β]: Creşterea numărului de trombocite > 400 G/L

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei sodice la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Administrarea intravenoasă a alcoolului benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindrom gasping”) (vezi pct. 4.3).
De asemenea, alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice la sugari și copii sub 3 ani ca urmare a riscului ridicat de acumulare (vezi pct. 4.4).

Flacoane multidoză care conţin alcool benzilic:
Administrarea medicamentului care conţine conservantul alcool benzilic la nou-născuţi a fost asociată cu apariţia „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).
Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacţii toxice şi reacţii anafilactoide la sugari şi copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne şi simptome
Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicaţii hemoragice. După administrarea orală chiar şi a dozelor mari, este puţin probabil ca enoxaparina sodică să se absoarbă.

Abordare terapeutică
În mare parte, efectele anticoagulante pot fi neutralizate prin administrarea intravenoasă, lentă, de protamină. Doza de protamină depinde de doza de enoxaparină sodică injectată; 1 mg de protamină neutralizează efectul coagulant al 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică, dacă enoxaparina sodică a fost administrată în ultimele 8 ore. Dacă enoxaparina sodică a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de administrarea de protamină sau dacă s-a stabilit necesitatea unei a doua doze de protamină, poate fi administrată o perfuzie cu 0,5 mg protamină la 100 UI (1 mg) enoxaparină sodică. După 12 ore de la injectarea enoxaparinei sodice, este posibil ca administrarea de protamină să nu fie necesară. Cu toate acestea, chiar şi cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informaţiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01A B05

Inhixa este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

Efecte farmacodinamice
Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acţiunile antitrombotice şi anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Substanța activ este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) şi o activitate anti-IIa sau antitrombinică mică (aproximativ 28 UI/mg), cu un raport de 3,6. Aceste activităţi anticoagulante sunt mediate prin intermediul antitrombinei III (AT III), determinând activitatea antitrombotică la om.

În afară de activitatea sa anti-Xa/IIa, au fost indentificate proprietăţi suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice şi anti-inflamatorii, atât la subiecţi sănătoşi şi pacienţi, cât şi la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependentă de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum şi reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulaţia sanguină. Se ştie că aceşti factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influenţează semnificativ valoarea aPTT. Atunci când se utilizează ca tratament curativ, aPTT poate fi prelungit de 1,5-2,2 ori mai mult decât timpul de control la activitatea maximă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Prevenţia bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenţii chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenţii chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienţii la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare a şoldului, 179 pacienţi fără boală tromboembolică venoasă, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=90), fie cu placebo (n=89). Incidenţa TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, şi nu s-a raportat nicio EP. Nu a apărut niciun eveniment major de sângerare.
Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Placebo o dată pe zi subcutanat n (%)**
Toţi pacienţii trataţi cu profilaxie prelungită	90 (100)	89 (100)
TEV totale	6 (6,6)	18 (20,2)
- TVP totale (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valoarea p faţă de placebo = 0,008
#valoarea p faţă de sus placebo = 0,537

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienţi fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenţie chirurgicală de protezare de şold, trataţi iniţial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, au fost randomizaţi pentru a li se administra timp de 3 săptămâni după externare o schemă de tratament fie cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat o dată pe zi (n=131), fie cu placebo (n=131). Similar primului studiu, incidenţa TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) faţă de placebo 45 (34,4%); p=0,001] şi TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) faţă de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică şi grupul cu placebo.

- Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenţie chirurgicală pentru neoplasm

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durata de 4 săptămâni, cu cea cu durata de o săptămână, în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea la 332 pacienţi la care s-a efectuat intervenţie chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienţii au fost trataţi cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) subcutanat) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizaţi pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 şi 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienţii au fost urmăriţi timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenţia chirurgcală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidenţa trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvenţa tromboemboliei venoase la sfârşitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo şi de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferenţă a persistat după trei luni [13,8% faţă de 5,5%

(n=23 faţă de 9), p=0,01]. Nu au existat diferenţe între frecvenţele sângerărilor sau ale altor complicaţii în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienţi cu afecţiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilităţii
Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) administrată o dată pe zi subcutanat a fost comparată cu placebo în profilaxia TVP la pacienţii cu mobilitate sever restricţionată din cauza unei afecţiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanţe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă respiratorie cronică complicată şi infecţie acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puţin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală şi insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică).
Au fost înrolaţi în studiu un total de 1102 pacienţi, dintre care 1073 au fost trataţi. Tratamentul a continuat tip de 6 până la 14 zile (durată mediană de 7 zile). Atunci când a fost administrată în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat, enoxaparina sodică a scăzut semnificativ incidenţa TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)	**Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi subcutanat n (%)**	**Placebo n (%)**
Toţii pacienţii trataţi în timpul afecţiunii medicale acute	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
TVP totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = evenimente tromboembolice venoase, care au inclus TVP, EP şi deces considerat a fi de etiologie tromboembolică
* valoarea p faţă de placebo = 0,0002

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidenţa TEV s-a menţinut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo. Frecvenţele de apariţie a sângerărilor totale şi majore au fost de 8,6% şi 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% şi 0,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) şi, respectiv, 12,6% şi 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul TVP, cu sau fără embolie pulmonară
Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienţi cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizaţi pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat, (ii) enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore subcutanat sau (iii) bolus intravenos cu heparină (5000 UI) urmat de o perfuzie continuă (administrată pentru a obţine o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizaţi în total 900 pacienţi şi toţi pacienţii au fost trataţi. De asemenea, toţi pacienţii au fost trataţi cu warfarină sodică (doza ajustată în funcţie de timpul de protrombină, pentru a obţine o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la iniţierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard şi continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obţinut valoarea INR ţintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce priveşte reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP şi/sau EP). Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi subcutanat n (%)	Enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi subcutanat n (%)	Heparină terapie intravenoasă ajustată în funcţie de aPTT n (%)
Toţi pacienţii cu TVP trataţi, cu sau fără EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Numai TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
–			

TEV = evenimente tromboembolice venoase (TVP şi/sau EP)
*Intervalele de încredere 95% pentru diferenţele în funcţie de tratament pentru TEV totale au fost:
- enoxaparina sodică o dată pe zi, faţă de heparină (-3,0 până la 3,5)

enoxaparina sodică la interval de 12 ore, faţă de heparină (-4,2 până la 1,7).

Incidenţa sângerărilor majore a fost de 1,7% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, 1,3% în grupul cu enoxaparină sodică în doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

Tratamentul prelungit al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recidivei acestora la pacienții cu neoplasm activ.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, ratele raportate ale TEV (riscul de tromboembolism venos) recurent la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în viața reală a fost evaluată pe o cohortă de 4.451 de pacienți cu TEV simptomatic și neoplasm activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți cărora li s-a administrat tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3.526 de pacienți cărora li s-a administrat un tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți cărora li s-a administrat 1,5 mg/kg o dată pe zi ca tratament inițial și tratament prelungit până la 6 luni (doar o dată pe zi), 1.854 de pacienți cărora li s-a administrat un schemei terapeutice inițiale de 1,0 mg/kg de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (doar de două ori pe zi), iar 687 de pacienți cărora li s-a administrat 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - o dată pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea schemei terapeutice a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de recurență a TEV între cele două grupuri de tratament (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate de 1,5 (HR ajustat cu covariate relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau nefatală) și de deces din orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Rezultatele eficacității și siguranței în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparină n=3526	Alte LMWH n=925	Riscul relativ ajustat la enoxaparină / alte LMWH [interval de încredere de 95%]
Recurența VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Sângerare majoră	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sângerare nesemnificativă	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Moartea totală	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Mai jos este o prezentare generală a rezultatelor pentru fiecare schemă terapeutică utilizată în cadrul studiului RIETECAT, în rândul celor care au finalizat tratamentul la 6 luni:

Tabel. Rezultatele la 6 luni la pacienții care au finalizat tratamentul de 6 luni, în funcție de diferite scheme terapeutice

Rezultat N (%) (95% CI)	**Enoxaparină toate regimurile** N=1432	**Enoxaparină toate schemele terapeutice regimurile**					**LMWH-uri autorizate de UE** N=428
		Enoxaparină OD N=444	**Enoxaparină BID** N=529	**Enoxaparină BID la OD** N=406	**Enoxaparină OD la BID** N=14	**Enoxaparină Mai mult de o modificare** N=39	
Recurența VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sângerare majoră (letală și nonletală)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sângerări nesemnificative cu semnificație clinică	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Deces din orice cauză	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP fatală sau deces cauzat de sângerarea letală	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* Toate datele cu CI 95%.							

Tratamentul anginei pectorale instabile şi al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienţi înrolaţi în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizaţi pentru a li se administra în asociere cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparină sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat la interval de 12 ore, fie heparină nefracţionată administrată intravenos, ajustând doza în funcţie de aPTT. A fost necesar ca pacienţii să fie trataţi în spital minimum 2 zile şi maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienţii să fie urmăriţi până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidenţa compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic şi deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenţei compuse s-a menţinut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%).

Nu au existat diferenţe semnificative în hemoragiile majore, cu toate că hemoragia la locul injectării subcutanate a fost mai frecventă.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST
Într-un studiu multicentric mare, 20479 pacienţi cu STEMI, eligibili pentru tratamentul fibrinolitic, au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie enoxaparină sodică într-un singur bolus intravenos de 3000 UI (30 mg) plus o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată subcutanat, urmate de administrarea subcutanată la interval de 12 ore a unei doze de 100 UI/kg (1 mg/kg), fie heparină nefracţionată intravenoasă, cu doze ajustate în funcţie de aPTT, timp de 48 de ore. La toţi pacienţii s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi la vârstnici cu vârsta de 75 ani şi peste. Enoxaparina sodică s-a administrat subcutanat până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situaţii a intervenit prima).
La 4716 pacienţi, s-au efectuat intervenţii de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu produsul medicamentos investigațional în orb. Prin urmare, pentru pacienţii trataţi cu enoxaparină sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparină sodică (fără schimbarea tratamentului), utilizând schema de tratament stabilită în studiile anterioare, adică fără administrarea unei doze suplimentare dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai puţin de 8 ore umflarea balonaşului, sau cu administrarea unui bolus intravenos de enoxaparină sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare subcutanată precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonaşului.
Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, a scăzut semnificativ incidenţa componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză şi re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracţionată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p<0,001$).
Beneficiile tratamentului cu enoxaparină sodică, evidente pentru mai multe criterii de eficacitate, au apărut după 48 ore, moment în care s-a înregistrat o reducere cu 35% a riscului relativ de re-infarct miocardic, comparativ cu tratamentul cu heparină nefracţionată ($p<0,001$).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcţie de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat şi durata până la începerea tratamentului cu produsul medicamentos investigațional.
A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracţionată, la pacienţii cărora li s-a efectuat o intervenţie de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost trataţi medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacţiune).
Frecvenţa de apariţie a componentelor criteriului final principal compus de evaluare la 30 zile, decesul, re-infarctul miocardic sau hemoragia intracraniană (o măsură a beneficiului clinic net), a fost semnificativ mai mică ($p< 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (10,1%), comparativ cu grupul cu heparină (12,2%), reprezentând o reducere cu 17% a riscului relativ în favoarea tratamentului cu enoxaparină sodică.
Incidenţa sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), faţă de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidenţă mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidenţa hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, faţă de 0,7% pentru heparină).
Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menţinut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficienţă hepatică
Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienţii cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură şi eficace în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reţinut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece aceşti pacienţi au un potenţial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) şi nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienţii cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiaţi, în principal, în privinţa evoluţiei în timp a activităţii anti-Xa plasmatice şi, de asemenea, a activităţii anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare subcutanată unică sau repetată şi după o administrare unică intravenoasă Determinarea cuantitativă a activităţilor farmacocinetice anti-Xa şi anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a anoxaparinei sodice după injectarea subcutanată, pe baza activităţii anti-Xa, este aproape de 100%.

Pot fi utilizate diferite doze şi formulări şi scheme de tratament.
Valoarea medie a activităţii plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea subcutanată şi atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml şi 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea subcutanată unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg şi, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg şi 1,5 mg/kg).

Un bolus intravenos a 3000 UI (30 mg), urmat imediat de o doză de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanată la interval de 12 ore a determinat o valoare iniţială a activităţii anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml (n=16) şi o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obţine în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoşi, după administrarea subcutanată repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi şi 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, starea de echilibru se atinge în ziua 2, cu un raport mediu al expunerii cu aproximativ 15% mai mare decât după administrarea unei doze unice. După administrarea subcutanată repetată a unei scheme de tratament cu doze de 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge din ziua 3 până în ziua 4, cu o expunere medie cu aproximativ 65% mai mare decât după administrarea unei doze unice şi cu valori medii maxime şi minime ale activităţii anti-Xa de aproximativ 1,2 şi, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecţiei şi concentraţia dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influenţează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoşi.
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală şi interindividuală este mică. După administrarea subcutanată repetată, nu are loc acumularea.

Activitatea plasmatică anti-IIa după administrare subcutanată este de aproximativ zece ori mai mică decât activitatea anti-Xa. Valoarea medie a activităţii maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea subcutanată şi atinge 0,13 UI/ml şi 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi şi, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuţie

Volumul de distribuţie a activităţii anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri şi este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

Enoxaparina sodică este metabolizată, în principal, la nivel hepatic, prin desulfatare şi/sau depolimerizare, la forme cu greutatea moleculară mai mică, cu o potenţă biologică mult mai scăzută.

Eliminare

Enoxaparina sodică este o substanţă cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activităţii anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie intravenoasă a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durata de 6 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 5 ore după o doză unică administrată subcutanat, până la aproximativ 7 ore după administrarea de doze repetate. Eliminarea renală a fragmentelor active reprezintă aproximativ 10% din doza administrată, iar excreţia renală totală a fragmentelor active şi inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populaţiei, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecţii vârstnici, comparativ cu subiecţii mai tineri, atunci când funcţia renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaşte faptul că funcţia renală scade cu vârsta, pacienţii vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu ciroză în stadiu avansat, trataţi cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scăderea a activităţii maxime anti-Xa a fost asociată cu o creştere a severităţii insuficienţei hepatice (evaluată în funcţie de categoriile clasificării Child-Pugh). Această scădere a fost atribuită, în principal, unei scăderi a valorilor AT III secundară unei scăderi a sintezei AT III la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală
S-a observat o relaţie liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa şi clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficienţa renală uşoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) şi moderată (clearance al creatininei în intervalul 30-50 ml/min), după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), valoarea ASC la starea de echilibru este semnificativ crescută, în medie cu 65%, după administrarea subcutanată repetată de doze a 4000 UI (40 mg) o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Hemodializă
Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populaţiei de control, după o doză unică administrată intravenos de 25 UI/kg, 50 UI/kg sau 100 UI/kg (0,25 mg/kg, 0,50 mg/kg sau 1,0 mg/kg); cu toate acestea, valoarea ASC a fost de două ori mai mare faţă de control.

Greutate
După administrarea subcutanată repetată a 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, valoarea medie a ASC pentru activitatea anti-Xa este marginal mai mare la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m^2), comparativ cu subiecţii fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activităţii plasmatice maxime anti-Xa nu creşte. La subiecţii cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcţie de greutate în cazul administrării subcutanate.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcţie de greutate, s-a evidenţiat faptul că, după o doză unică a 4000 UI (40 mg) administrată subcutanat, expunerea anti-Xa este cu 52% mai mare la femeile cu greutate mică (<45 kg) şi cu 27% mai mare la bărbaţii cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecţii cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică şi trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidenţiate reacţii adverse pentru doza de 15 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată timp de 13 săptămâni la şobolan şi câine şi pentru doza de 10 mg/kg şi zi în studiile de toxicitate după administrarea subcutanată şi intravenoasă timp de 26 săptămâni la şobolan şi maimuţă.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acţiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro,* care au inclus testul Ames, testul de inducţie mutagenă pe celule limfomatoase de şoarece, şi nici acţiune *clastogenă* pe baza testului aberaţiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* şi a testului aberaţiilor cromozomiale în măduva osoasă de şobolan *in vivo*.

Studii efectuate la femele gestante de şobolan şi iepure, cu doze subcutanate de enoxaparină sodică de până la 30 mg/kg şi zi nu au evidenţiat efecte teratogene sau fetotoxicitate. S-a constatat că enoxaparina sodică nu are niciun efect asupra fertilităţii sau performanţei aparatului reproducător la masculii şi femelele de şobolan, la doze subcutanate de până la 20 mg/kg şi zi.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Alcool benzilic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Injecţie subcutanată

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Injecție intravenoasă (bolus) (numai pentru indicația STEMI acut)
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 28 de zile la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat maximum 28 de zile la temperaturi sub 25 °C. Alte perioade de păstrare și condiții de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă cu 5% glucoză.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 8 ore la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând cazul în care metoda de diluare elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
Pentru condiții de păstrare după prima deschidere și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluție de 10 ml în:
- flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic alb în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj cu 1 sau 5 flacoane care conțin 10 ml de produs.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5% în apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26/08/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Republica Populară Chineză

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Republica Populară Chineză

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varșovia
Polonia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală-

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

☐ **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea (RPAS) privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

☐ **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- ☐ la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- ☐ la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la

minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 1, 2, 6, 10, 20, 50 sau 90)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (0,2 ml) conţine enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 seringă preumplută
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute
10 seringi preumplute
20 seringi preumplute
50 seringi preumplute
2 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
20 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
50 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
90 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
10 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
2 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 sau 90)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (0,4 ml) conţine enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
5 seringi preumplute
6 seringi preumplute
10 seringi preumplute
20 seringi preumplute
30 seringi preumplute
50 seringi preumplute
2 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
20 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
50 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
90 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
2 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
6 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
10 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
2 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă..
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 sau 50)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (0,6 ml) conţine enoxaparină sodică 6000 UI (60 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute
10 seringi preumplute
12 seringi preumplute
20 seringi preumplute
24 seringi preumplute
30 seringi preumplute
50 seringi preumplute
2 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
12 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
20 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
24 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
50 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
10 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
12 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
24 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
2 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101

EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 sau 50)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (0,8 ml) conţine enoxaparină sodică 8000 UI (80 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute
10 seringi preumplute
12 seringi preumplute
20 seringi preumplute
24 seringi preumplute
30 seringi preumplute
50 seringi preumplute
2 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
12 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
20 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
24 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
50 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
10 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
12 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
24 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
2 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105

EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 sau 90)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (1 ml) conţine enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute
10 seringi preumplute
12 seringi preumplute
20 seringi preumplute
24 seringi preumplute
30 seringi preumplute
50 seringi preumplute
90 seringi preumplute
2 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
12 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
20 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
24 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
50 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
6 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
10 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
12 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
24 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
2 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac
10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă..
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată

Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107

EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 10000 UI (100 mg)/1 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 10000 UI (100 mg)/1 ml soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 10 sau 30)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (0,8 ml) conţine enoxaparină sodică 12000 UI (120 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute
30 seringi preumplute
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 12000 UI (120 mg)/0,8 mL soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 12000 UI (120 mg)/0,8 mL soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (Ambalaje de 2, 10 sau 30)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 mL soluţie injectabilă în seringă preumplută
enoxaparină sodică

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută (1 mL) conţine enoxaparină sodică 15000 UI (150 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute
30 seringi preumplute
10 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranţă pentru ac
30 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță pentru ac

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosinţă..
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluţia diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 15000 UI (150 mg) ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa injecţie 15000 UI (150 mg)/1 mL soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Techdow

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa injecţie 15000 UI (150 mg)/1 mL soluţie injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERNĂ CU RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
Fiecare flacon (3 ml) conţine enoxaparină sodică 30000 UI (300 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Conținutul flaconului multidoză trebuie utilizat în decurs de 28 de zile de la deschiderea flaconului.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1132/071

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Inhixa 30000 UI (300 mg)/ 3 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
enoxaparină
administrare subcutanată, intravenos şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERNĂ CU RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
Fiecare flacon (5 ml) conţine enoxaparină sodică 50000 UI (500 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
5 flacoane

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Conținutul flaconului multidoză trebuie utilizat în decurs de 28 de zile de la deschiderea flaconului.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/072

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
enoxaparină
administrare subcutanată, intravenos şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERNĂ CU RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
Fiecare flacon (10 ml) conţine enoxaparină sodică 100000 UI (1000 mg).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 flacon
5 flacoane

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Conținutul flaconului multidoză trebuie utilizat în decurs de 28 de zile de la deschiderea flaconului.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 C.
A nu se congela.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

RECIPIENT MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
enoxaparină
administrare subcutanată, intravenos şi extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluţie injectabilă
Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluţie injectabilă
Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluţie injectabilă
Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă
Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml soluţie injectabilă

enoxaparină sodică

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa
3. Cum se utilizează Inhixa
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Inhixa
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează

Inhixa conţine substanţa activă denumită enoxaparină sodică, care este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM).

Inhixa acţionează pe două căi.
1) Previne creşterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă şi le împiedică să vă facă rău.
2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Inhixa poate fi utilizat pentru:
- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:
  - Înainte şi după o intervenţie chirurgicală
  - Când aveţi o boală acută şi vă confruntaţi cu o perioadă de mobilitate limitată
  - Dacă aţi avut un cheag de sânge din cauza cancerului, pentru a preveni formarea altor cheaguri
  - Când aveţi angină pectorală instabilă (o afecţiune în care nu ajunge suficient sânge la inima dumneavoastră)
  - După un infarct miocardic.
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în tubulatura aparatului de dializă (utilizat pentru persoanele cu probleme severe de rinichi).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa

Nu utilizaţi Inhixa

- Dacă sunteţi alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacţii alergice includ: erupţie trecătoare pe piele, dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.
- Dacă sunteţi alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă aţi avut o reacţie la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacţie este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveţi anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângeraţi abundent sau aveţi o afecţiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenţie chirurgicală recentă la nivelul creier ului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizaţi Inhixa pentru a trata cheagurile de sânge din organism şi urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncţie lombară în decurs de 24 ore.

Atenţionări şi precauţii
Inhixa nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel şi nu au aceeaşi activitate şi instrucţiuni de utilizare.

Înainte să utilizaţi Inhixa, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- aţi avut vreodată o reacţie la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncţie lombară (vezi Intervenţii chirurgicale şi anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Inhixa şi efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveţi endocardită (o infecţie a învelişului intern al inimii)
- aveţi istoric de ulcer la nivelul stomacului
- aţi avut recent un accident vascular cerebral
- aveţi tensiune arterială mare
- aveţi diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- aţi avut recent o intervenţie chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteţi vârstnic (peste 65 ani) şi, în mod special, dacă aveţi vârsta peste 75 ani
- aveţi probleme cu rinichii
- aveţi probleme cu ficatul
- aveţi greutatea prea mică sau prea mare
- aveţi valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizaţi în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Inhixa împreună cu alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeţi utilizarea acestui medicament şi în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) şi concentraţia potasiului în sânge.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Inhixa la copii şi adolescenţi nu au fost evaluate.

Inhixa împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi sau s-ar putea să luaţi/utilizaţi orice alte medicamente.
- Warfarină – alt medicament anticoagulant utilizat pentru subţierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut şi ca aspirină sau AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi şi pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecţie cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge

- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii şi umflăturilor din artrită şi alte afecţiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide şi a altor afecţiuni
- Medicamente care cresc concentraţia potasiului în sânge, cum sunt sărurile de potasiu, medicamente pentru eliminarea apei, anumite medicamente pentru tratarea problemelor cu inima.

Intervenţii chirurgicale şi anestezice
Dacă urmează să vi se efectueze o puncţie spinală sau intervenţie chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneţi medicului dumneavoastră că utilizaţi Inhixa. Vezi „Nu utilizaţi Inhixa”. De asemenea, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi orice probleme cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenţie chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
Dacă sunteţi gravidă şi aveţi o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveţi un risc crescut de apariţie a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Inhixa nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Trasabilitatea
Este important să păstrați o evidență a numărului de lot al Inhixa. Așadar, de fiecare dată când primiți un nou pachet de Inhixa, notați data și numărul lotului (se află pe ambalaj după Lot) și păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Inhixa conține sodiu
Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Inhixa

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Administrarea acestui medicament
- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Inhixa, deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externaţi, este posibil să fie necesar să continuaţi utilizarea de Inhixa şi să vă administraţi singur (vezi mai jos instrucţiunile privind modul de administrare).
- Inhixa se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Inhixa se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenţii chirurgicale.
- Inhixa poate fi introdus în tubul care părăseşte corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă.

Nu injectaţi Inhixa în muşchi.

Ce doză vă va fi administrată
- Medicul dumneavoastră va decide cât Inhixa să vă administreze. Doza va depinde de motivul pentru care este utilizat.

- Dacă aveţi probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Inhixa.

1. Tratarea cheagurilor de sânge care se găsesc în sângele dumneavoastră
   - Doza recomandată este de 150 UI (1,5 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată o dată pe zi, sau 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată de două ori pe zi.
   - Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizaţi Inhixa.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:
   - *Intervenţii chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecţiuni*
     - Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltaţi un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
     - Dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală, prima injecţie vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală.
     - Dacă aveţi mobilitatea restricţionată din cauza unei afecţiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
     - Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

   - *După aţi avut un infarct miocardic*

Inhixa poate fi utilizat pentru două tipuri diferite de infarct miocardic, denumite STEMI (infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST) sau Non STEMI (NSTEMI). Doza de Inhixa care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră şi de tipul de infarct miocardic pe care l-aţi avut.

Tipul de infarct miocardic NSTEMI:
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta sub 75 ani:
- Vi se va administra o doză iniţială de 3000 UI (30 mg) Inhixa, sub formă de injecţie în venă.
- În acelaşi timp, vi se va administra Inhixa sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată). Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta de 75 ani sau peste:
- Doza recomandată este de 75 UI (0,75 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- Doza maximă de Inhixa care vă va fi administrată la primele două injecţii este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

La pacienţii cărora li se efectuează o procedură numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):
În funcţie de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Inhixa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Inhixa înainte de procedura PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecţie în venă.

3. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în tubulatura dispozitivului de dializă
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Inhixa este introdus în tubul care părăseşte corpul (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o şedinţă cu durata de 4 ore. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză suplimentară de 50 UI până

la 100 UI (0,5 mg până la 1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, dacă este necesar.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de siguranță pentru ac
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

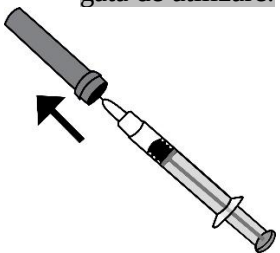
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.



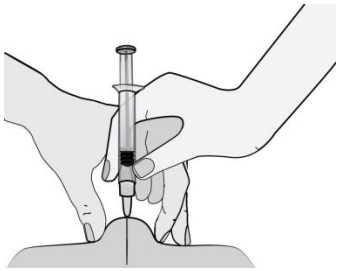
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să

formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

<u>Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranță pentru ac</u>

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri

sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbați locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

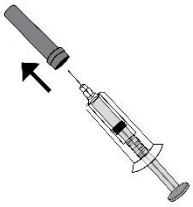
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

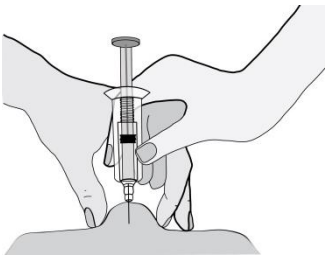


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

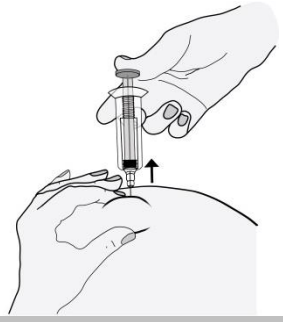
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



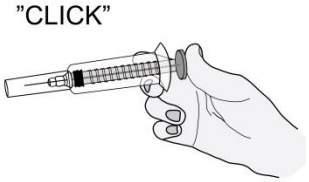
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsaţi în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Apăsați puternic pistonul seringii. Siguranța seringii, care este sub formă de cilindru din plastic, se va împinge în mod automat pe ac, acoperind-ul complet.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac UltraSafe Passive
Seringa preumplută are ataşat un UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

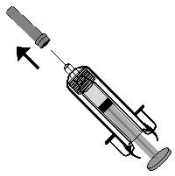
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul din plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

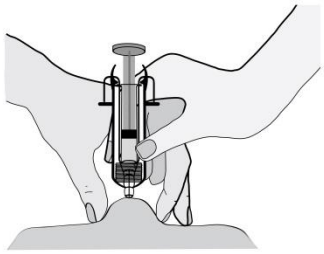


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

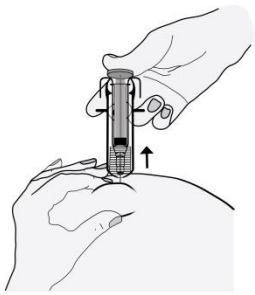
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsaţi în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac, activat manual
Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, activat manual, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa
1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

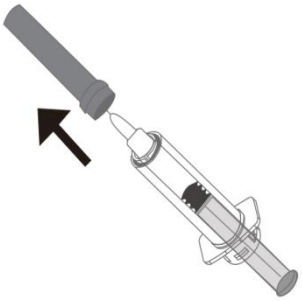
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul din plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

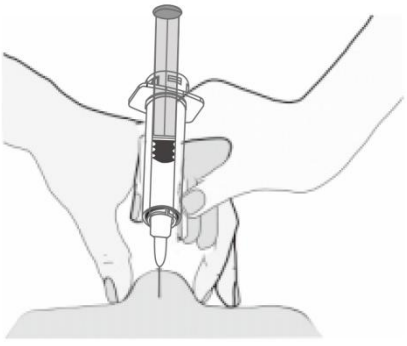


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

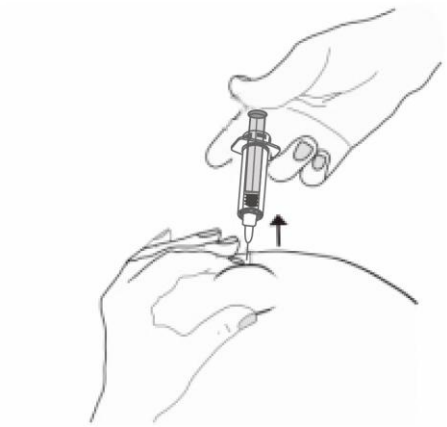
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



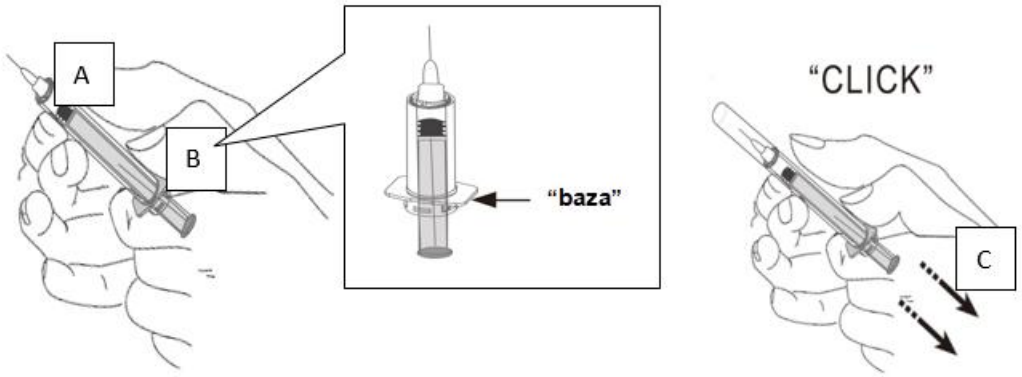
8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Țineți ferm tubul seringii cu o mână (A). Cu cealaltă mână țineți baza, „aripile” seringii (B) și trageți baza până când auziți un sunet de clic (C). Acum, acul folosit este complet protejat.



11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum v-a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
  Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să opriţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Inhixa*
  Opriţi administrarea antgonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să începeţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă (de ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Opriţi administrarea Inhixa. Începeţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-aţi fi efectuat injecţia următoare cu Inhixa, apoi continuaţi în mod obişnuit.

- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă la Inhixa*

Opriţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă. Nu începeţi administrarea Inhixa înainte de a trece 12 ore de la ultima doză de antiocagulant cu acţiune directă.

Dacă utilizaţi mai mult Inhixa decât trebuie
Dacă credeţi că aţi utilizat prea mult sau prea puţin Inhixa, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveţi semne ale unei probleme. Dacă un copil îşi injectează sau înghite accidental Inhixa, mergeţi imediat cu el la departamentul de urgenţe al unui spital.

Dacă uitaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă uitaţi să vă administraţi o doză, administraţi-o imediat ce vă aduceţi aminte. Nu vă administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ţinerea unui jurnal vă va ajuta să vă asiguraţi că nu omiteţi o doză.

Dacă încetaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
Este important pentru dumneavoastră să continuaţi să vă administraţi injecţiile cu Inhixa până când medicul decide să le opriţi. Dacă opriţi administrarea, puteţi face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Ca alte anticoagulante similare (medicamente pentru scăderea apariţiei cheagurilor de sânge), Inhixa poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viaţa. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă prezentați orice sângerare care nu trece singură sau dacă aveţi semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunţată, oboseală, paloare, ameţeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresaţi-vă imediat unui medic.
Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriţi utilizarea Inhixa şi adresaţi-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveţi orice semne ale unei reacţii alergice severe (cum sunt dificultăţi la respiraţie, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Întrerupeți utilizarea enoxaparinei și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:
- O erupție roșie pe piele, scuamoasă și răspândită, cu umflături sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar, de obicei, la începerea tratamentului (pustuloză exantematică acută generalizată).

Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră
- Dacă aveţi orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
  - durere sub formă de crampe, roşeaţă, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
  - senzaţie de lipsă de aer, durere toracică, leşin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveţi o erupţie dureroasă, cu pete de culoare roşu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsaţi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuaţi o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacţii adverse:
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Sângerare.
- Creştere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Vă apar vânătăi cu mai multă uşurinţă decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoţită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Inhixa.
- Erupţii trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime şi roşeaţă pe piele.
- Apariţia de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roşii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Durere de cap severă, instalată brusc. Acesta poate fi un semn de sângerare în creier.
- Senzaţie dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveţi o sângerare în stomac.
- Semne mari pe piele, de culoare roşie, cu forme neregulate, însoţite sau nu de vezicule.
- Iritaţie pe piele (iritaţie locală).
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Acestea pot fi semne ale unei probleme cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- Reacţie alergică severă. Semnele pot include: o erupţie trecătoare pe piele, probleme la înghiţire sau la respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.
- Creştere a valorilor potasiului în sânge. Acest lucru este mai probabil să apară la persoanele cu probleme cu rinichii sau cu diabet zaharat. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Creştere a numărului de globule albe din sânge numite eozinofile. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecţiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzaţie de furnicături, amorţeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncţie spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteţi controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inhixa

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
După diluare, soluţia trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Inhixa sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament neutilizat. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conține Inhixa
- Substanța activă este enoxaparină sodică.
  Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 0,2 ml conține enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 0,6 ml conține enoxaparină sodică 6000 UI (60 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține enoxaparină sodică 8000 UI (80 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Inhixa şi conţinutul ambalajului
Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml este 0,2 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare albastră. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat ă, de culoare alba. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării

Disponibil în ambalaje de:
- 1 seringă preumplută și 2, 6, 10, 20 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 20, 50 și 90 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10 și 20 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml este 0,4 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare galbenă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat, de culoare albă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 și 90 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 2, 6, 10, 20 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 6 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml este 0,6 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac

pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare portocalie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat, de culoare albă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml este 0,8 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare roșie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat, de culoare albă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml este 1 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării sau apărătoare manuale pentru ac; sau
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, gradată, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din policarbonat, de culoare albă. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un UltraSafe Passive dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 și 90 seringi preumplute
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 seringi preumplute cu capac de siguranţă pentru ac
- 6, 10, 12, 20, 24 și 50 seringi preumplute cu protecție manuală pentru ac
- 2 și 10 seringi preumplute cu UltraSafe Passive capac de siguranţă pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Olanda

Fabricantul
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34

00-725 Varșovia
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă
Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml soluţie injectabilă

enoxaparină sodică

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa
3. Cum se utilizează Inhixa
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Inhixa
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează

Inhixa conţine substanţa activă denumită enoxaparină sodică, care este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM).

Inhixa acţionează pe două căi.
3) Previne creşterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă şi le împiedică să vă facă rău.
4) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Inhixa poate fi utilizat pentru:
- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:
  - Înainte şi după o intervenţie chirurgicală
  - Când aveţi o boală acută şi vă confruntaţi cu o perioadă de mobilitate limitată
  - Dacă ați avut un cheag de sânge din cauza cancerului, pentru a preveni formarea altor cheaguri
  - Când aveţi angină pectorală instabilă (o afecţiune în care nu ajunge suficient sânge la inima dumneavoastră)
  - După un infarct miocardic.
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în tubulatura aparatului de dializă (utilizat pentru persoanele cu probleme severe de rinichi).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa

Nu utilizaţi Inhixa
- Dacă sunteţi alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacţii alergice includ: erupţie trecătoare pe piele, dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.

- Dacă sunteţi alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă aţi avut o reacţie la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacţie este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveţi anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângeraţi abundent sau aveţi o afecţiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenţie chirurgicală recentă la nivelul creier ului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizaţi Inhixa pentru a trata cheagurile de sânge din organism şi urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncţie lombară în decurs de 24 ore.

Atenţionări şi precauţii
Inhixa nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel şi nu au aceeaşi activitate şi instrucţiuni de utilizare.

Înainte să utilizaţi Inhixa, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- aţi avut vreodată o reacţie la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncţie lombară (vezi Intervenţii chirurgicale şi anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Inhixa şi efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveţi endocardită (o infecţie a învelişului intern al inimii)
- aveţi istoric de ulcer la nivelul stomacului
- aţi avut recent un accident vascular cerebral
- aveţi tensiune arterială mare
- aveţi diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- aţi avut recent o intervenţie chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteţi vârstnic (peste 65 ani) şi, în mod special, dacă aveţi vârsta peste 75 ani
- aveţi probleme cu rinichii
- aveţi probleme cu ficatul
- aveţi greutatea prea mică sau prea mare
- aveţi valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizaţi în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Inhixa împreună cu alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeţi utilizarea acestui medicament şi în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) şi concentraţia potasiului în sânge.

Copii și adolescenți
Siguranţa şi eficacitatea Inhixa la copii şi adolescenţi nu au fost evaluate.
Inhixa împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi sau s-ar putea să luaţi/utilizaţi orice alte medicamente.
- Warfarină – alt medicament anticoagulant utilizat pentru subţierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut şi ca aspirină sau AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi şi pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecţie cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii şi umflăturilor din artrită şi alte afecţiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide şi a altor afecţiuni

- Medicamente care cresc concentraţia potasiului în sânge, cum sunt sărurile de potasiu, medicamente pentru eliminarea apei, anumite medicamente pentru tratarea problemelor cu inima.

Intervenţii chirurgicale şi anestezice
Dacă urmează să vi se efectueze o puncţie spinală sau intervenţie chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneţi medicului dumneavoastră că utilizaţi Inhixa. Vezi „Nu utilizaţi Inhixa”. De asemenea, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi orice probleme cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenţie chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
Dacă sunteţi gravidă şi aveţi o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveţi un risc crescut de apariţie a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Inhixa nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Trasabilitatea
Este important să păstrați o evidență a numărului de lot al Inhixa. Așadar, de fiecare dată când primiți un nou pachet de Inhixa, notați data și numărul lotului (se află pe ambalaj după Lot) și păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Inhixa conține sodiu
Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Inhixa

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Administrarea acestui medicament
- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Inhixa, deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externaţi, este posibil să fie necesar să continuaţi utilizarea de Inhixa şi să vă administraţi singur (vezi mai jos instrucţiunile privind modul de administrare).
- Inhixa se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Inhixa se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenţii chirurgicale.
- Inhixa poate fi introdus în tubul care părăseşte corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă.

Nu injectaţi Inhixa în muşchi.

Ce doză vă va fi administrată
- Medicul dumneavoastră va decide cât Inhixa să vă administreze. Doza va depinde de motivul pentru care este utilizat.
- Dacă aveţi probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Inhixa.

1. Tratarea cheagurilor de sânge care se găsesc în sângele dumneavoastră

- Doza recomandată este de 150 UI (1,5 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată o dată pe zi, sau 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizaţi Inhixa.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:

ϖ *Intervenţii chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecţiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltaţi un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală, prima injecţie vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală.
- Dacă aveţi mobilitatea restricţionată din cauza unei afecţiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

ϖ *După aţi avut un infarct miocardic*

Inhixa poate fi utilizat pentru două tipuri diferite de infarct miocardic, denumite STEMI (infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST) sau Non STEMI (NSTEMI). Doza de Inhixa care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră şi de tipul de infarct miocardic pe care l-aţi avut.

Tipul de infarct miocardic NSTEMI:
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta sub 75 ani:
- Vi se va administra o doză iniţială de 3000 UI (30 mg) Inhixa, sub formă de injecţie în venă.
- În acelaşi timp, vi se va administra Inhixa sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată). Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta de 75 ani sau peste:
- Doza recomandată este de 75 UI (0,75 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- Doza maximă de Inhixa care vă va fi administrată la primele două injecţii este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

La pacienţii cărora li se efectuează o procedură numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcţie de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Inhixa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Inhixa înainte de procedura PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecţie în venă.

3. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în tubulatura dispozitivului de dializă
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Inhixa este introdus în tubul care părăseşte corpul (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o şedinţă cu durata de 4 ore. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză suplimentară de 50 UI până la 100 UI (0,5 mg până la 1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, dacă este necesar.

Cum vă puteţi efectua singur o injecţie cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută fără capac de

siguranță pentru ac
Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa
- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depăşită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burții). Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

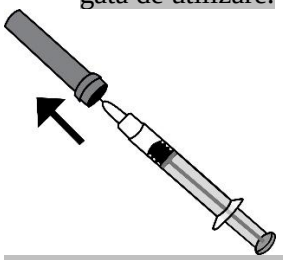
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

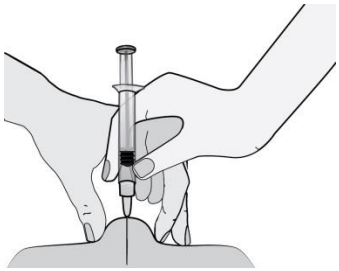


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară.

Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Inhixa, utilizând o seringă preumplută cu capac de siguranţă pentru ac

Seringa preumplută are ataşat un capac de siguranţă pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înţepare.

Dacă vă puteți administra singur acest medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul dacă nu ați fost instruit în acest sens. Dacă nu sunteți singur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Inhixa

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringa este deteriorată și dacă lichidul din interior este limpede. În caz contrar, utilizați o altă seringă.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări ale aspectului acestuia.
- Asigurați-vă că știți ce cantitate trebuie să injectați.
- Verificați dacă ultima injecție a provocat înroșire, modificare a culorii pielii, umflături, scurgeri sau dacă zona respectivă este încă dureroasă. În caz afirmativ, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.
- Decideți unde urmează să injectați medicamentul. Schimbaţi locul de injectare de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a abdomenului (burţii). Acest medicament trebuie

injectat imediat sub pielea abdomenului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injectare cu Inhixa

1) Spălați cu apă și săpun mâinile și zona în care urmează să efectuați injecția. Uscați-vă mâinile.

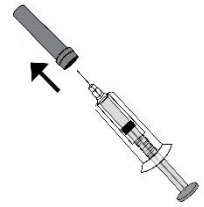
2) Așezați vă sau întindeți-vă într-o poziție confortabilă astfel încât să fiți relaxat. Asigurați vă că puteți vedea locul unde urmează să efectuați injecția. Este ideal să folosiți un șezlong, un fotoliu cu spătarul înclinat sau patul în care vă sprijiniți pe perne.

3) Alegeți o zonă în partea dreaptă sau stângă a stomacului dumneavoastră, la cel puțin 5 cm de buric și lateral.

Rețineți: Nu vă faceți injecția mai aproape de 5 cm de buric sau de zone cu cicatrici sau vânătăi existente. Schimbați locul în care vă efectuați injecția, alternativ între partea stângă și dreaptă a stomacului, în funcție de zona în care ați efectuat ultima injecție.

4) Scoateți din cutie blisterul de plastic ce conține seringa preumplută. Deschideți blisterul și scoateți seringa preumplută.

5) Scoateți cu grijă capacul care acoperă acul seringii. Aruncați capacul. Seringa este preumplută și gata de utilizare.

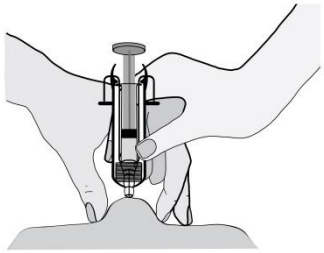


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingă nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

6) Țineți seringa în mâna cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pliu.

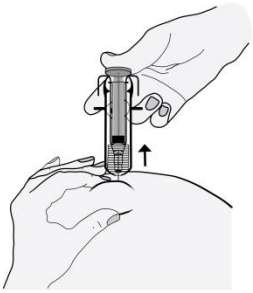
Asigurați-vă că **mențineți pliul cutanat pe toată durata injectării**.

7) Țineți seringa astfel încât acul să fie orientat în jos (vertical, la un unghi de 90°). Introduceți acul pe toată lungimea acestuia, în pliul cutanat.



8) Apăsați pistonul în jos cu degetul mare. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al abdomenului. Asigurați vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.

9) Scoateți acul trăgându-l drept în afară. Apăsați în continuare pe piston!



Pentru a evita apariția unor vânătăi, nu masați locul de injectare după ce ați terminat injectarea.

10) Daţi drumul pistonului şi permiteţi seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat şi se blochează în loc.

11) Aruncați seringa utilizată împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, aruncați-l după cum a instruit medicul sau farmacistul. Nu îl eliminaţi împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
  Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să opriţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Inhixa*
  Opriţi administrarea antgonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să începeţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă (de ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Opriţi administrarea Inhixa. Începeţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-aţi fi efectuat injecţia următoare cu Inhixa, apoi continuaţi în mod obişnuit.

- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă la Inhixa*
  Opriţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă. Nu începeţi administrarea Inhixa înainte de a trece 12 ore de la ultima doză de antiocagulant cu acţiune directă.

Dacă utilizaţi mai mult Inhixa decât trebuie

Dacă credeţi că aţi utilizat prea mult sau prea puţin Inhixa, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveţi semne ale unei probleme. Dacă un copil îşi

injectează sau înghite accidental Inhixa, mergeţi imediat cu el la departamentul de urgenţe al unui spital.

Dacă uitaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă uitaţi să vă administraţi o doză, administraţi-o imediat ce vă aduceţi aminte. Nu vă administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ţinerea unui jurnal vă va ajuta să vă asiguraţi că nu omiteţi o doză.

Dacă încetaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
Este important pentru dumneavoastră să continuaţi să vă administraţi injecţiile cu Inhixa până când medicul decide să le opriţi. Dacă opriţi administrarea, puteţi face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacţii adverse posibile

Ca orice medicament, acest produs medicamentos poate cauza efecte adverse, deși nu toată lumea le are.

Ca alte anticoagulante similare (medicamente pentru scăderea apariţiei cheagurilor de sânge), Inhixa poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viaţa. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveţi orice sângerare care nu trece singură sau dacă aveţi semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunţată, oboseală, paloare, ameţeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresaţi-vă imediat unui medic.
Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriţi utilizarea Inhixa şi adresaţi-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveţi orice semne ale unei reacţii alergice severe (cum sunt dificultăţi la respiraţie, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Întrerupeți utilizarea enoxaparinei și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:
- O erupție roșie pe piele, scuamoasă și răspândită, cu umflături sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar, de obicei, la începerea tratamentului (pustuloză exantematică acută generalizată).

Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră
- Dacă aveţi orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
  - durere sub formă de crampe, roşeaţă, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
  - senzaţie de lipsă de aer, durere toracică, leşin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveţi o erupţie dureroasă, cu pete de culoare roşu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsaţi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuaţi o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacţii adverse
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Sângerare.
- Creştere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Vă apar vânătăi cu mai multă uşurinţă decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoţită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Inhixa.
- Erupţii trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime şi roşeaţă pe piele.
- Apariţia de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roşii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Durere de cap severă, instalată brusc. Acesta poate fi un semn de sângerare în creier.
- Senzaţie dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveţi o sângerare în stomac.
- Semne mari pe piele, de culoare roşie, cu forme neregulate, însoţite sau nu de vezicule.
- Iritaţie pe piele (iritaţie locală).
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Acestea pot fi semne ale unei probleme cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- Reacţie alergică severă. Semnele pot include: o erupţie trecătoare pe piele, probleme la înghiţire sau la respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.
- Creştere a valorilor potasiului în sânge. Acest lucru este mai probabil să apară la persoanele cu probleme cu rinichii sau cu diabet zaharat. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Creştere a numărului de globule albe din sânge numite eozinofile. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecţiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzaţie de furnicături, amorţeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncţie spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteţi controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inhixa

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
După diluare, soluţia trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Inhixa sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament neutilizat.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Inhixa
- Substanța activă este enoxaparină sodică.
  Fiecare ml conține enoxaparină sodică 15000 UI (150 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține enoxaparină sodică 12000 UI (120 mg).
  Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține enoxaparină sodică 15000 UI (150 mg).
- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Inhixa şi conţinutul ambalajului
- Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml este 0,8 ml de soluție în: cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare purpurie. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 10 și 30 seringi preumplute
- 10 și 30 seringi preumplute cu capac de siguranță pentru ac

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml este 1 ml de soluție în:
- cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, de tip I, cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorbutilic și piston din polipropilenă, de culoare albastru închis. Seringile pot fi echipate suplimentar cu un dispozitiv de protecție împotriva rănirii cu acul după efectuarea injectării.

Disponibil în ambalaje de:
- 2, 10 și 30 seringi preumplute
- 10 și 30 seringi preumplute cu capac de siguranță pentru ac

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Olanda

Fabricantul
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varșovia
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză
Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluţie injectabilă în recipient multidoză

enoxaparină sodică

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa
3. Cum se utilizează Inhixa
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Inhixa
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Inhixa şi pentru ce se utilizează

Inhixa conţine substanţa activă denumită enoxaparină sodică, care este o heparină cu greutate moleculară mică (HGMM).

Inhixa acţionează pe două căi:
1) Previne creşterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă şi le împiedică să vă facă rău.
2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Inhixa poate fi utilizat pentru:
- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:
  - Înainte şi după o intervenţie chirurgicală
  - Când aveţi o boală acută şi vă confruntaţi cu o perioadă de mobilitate limitată
  - Dacă aţi avut un cheag de sânge din cauza cancerului, pentru a preveni formarea altor cheaguri
  - Când aveţi angină pectorală instabilă (o afecţiune în care nu ajunge suficient sânge la inima dumneavoastră)
  - După un infarct miocardic.
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în tubulatura aparatului de dializă (utilizat pentru persoanele cu probleme severe de rinichi).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Inhixa

Nu utilizaţi Inhixa
- dacă sunteţi alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacţii alergice includ: erupţie trecătoare pe piele, dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.

- dacă sunteţi alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- dacă aţi avut o reacţie la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacţie este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveţi anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- dacă sângeraţi abundent sau aveţi o afecţiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenţie chirurgicală recentă la nivelul creier ului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- dacă utilizaţi Inhixa pentru a trata cheagurile de sânge din organism şi urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncţie lombară în decurs de 24 ore.
- dacă pacientul este nou-născut sau prematur sub 1 lună, doarece există riscul de toxicitate severă, inclusiv respirație anormală („sindrom gasping”)

Atenţionări şi precauţii
Inhixa nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel şi nu au aceeaşi activitate şi instrucţiuni de utilizare.

Înainte să utilizaţi Inhixa, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- aţi avut vreodată o reacţie la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncţie lombară (vezi „Intervenţii chirurgicale şi anestezice”): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Inhixa şi efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveţi endocardită (o infecţie a învelişului intern al inimii)
- aveţi istoric de ulcer la nivelul stomacului
- aţi avut recent un accident vascular cerebral
- aveţi tensiune arterială mare
- aveţi diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- aţi avut recent o intervenţie chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteţi vârstnic (peste 65 ani) şi, în mod special, dacă aveţi vârsta peste 75 ani
- aveţi probleme cu rinichii
- aveţi probleme cu ficatul
- aveţi greutatea prea mică sau prea mare
- aveţi valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizaţi în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi pct. de mai jos „Inhixa împreună cu alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeţi utilizarea acestui medicament şi în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) şi concentraţia potasiului în sânge.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Inhixa nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Inhixa împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi sau s-ar putea să luaţi/utilizaţi orice alte medicamente.
- Warfarină – alt medicament anticoagulant utilizat pentru subţierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut şi ca aspirină sau AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi şi pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecţie cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge

- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii şi umflăturilor din artrită şi alte afecţiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide şi a altor afecţiuni
- Medicamente care cresc concentraţia potasiului în sânge, cum sunt sărurile de potasiu, medicamente pentru eliminarea apei, anumite medicamente pentru tratarea problemelor cu inima.

Intervenții chirurgicale și anestezice
Dacă urmează să vi se efectueze o puncţie spinală sau intervenţie chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneţi medicului dumneavoastră că utilizaţi Inhixa. Vezi „Nu utilizaţi Inhixa”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice probleme cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenţie chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
Dacă sunteţi gravidă şi aveţi o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveţi un risc crescut de apariţie a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Inhixa nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Trasabilitatea
Este important să păstrați o evidență a numărului de lot al Inhixa. Așadar, de fiecare dată când primiți un nou pachet de Inhixa, notați data și numărul lotului (se află pe ambalaj după Lot) și păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Inhixa conține sodiu
Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, în intervalul dozei recomandate, adică este practic „fără sodiu”.

Inhixa conține alcool benzilic
Inhixa conține alcool benzilic (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Alcoolul benzilic a fost asociat cu riscul de reacții adverse severe, inclusiv probleme de respirație (cunoscute sub numele de „sindrom gasping”) la copii mici.

Nu administrați produsul copilului nou-născut (sub 4 săptămâni), decât dacă vă recomandă medicul. Nu utilizați produsul mai mult de o săptămână la copii mici (sub 3 ani), decât dacă vă recomandă medicul sau farmacistul.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări dacă suferiți de o boală hepatică sau renală sau dacă sunteți însărcinată sau alăptați. Trebuie să faceți acest lucru deoarece alcoolul benzilic se poate acumula în corpul dumneavoastră și poate cauza reacții adverse (cunoscute sub numele de „acidoză metabolică”)

3. Cum se utilizează Inhixa

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau

farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Administrarea acestui medicament
- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Inhixa, deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externaţi, este posibil să fie necesar să continuaţi utilizarea de Inhixa şi să vă administraţi singur.
- Inhixa se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Inhixa se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenţii chirurgicale.
- Inhixa poate fi introdus în tubul care părăseşte corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă.

Nu injectaţi Inhixa în muşchi.

Ce doză vă va fi administrată
- Medicul dumneavoastră va decide cât Inhixa să vă administreze. Doza va depinde de motivul pentru care este utilizat.
- Dacă aveţi probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Inhixa.

1. Tratarea cheagurilor de sânge care se găsesc în sângele dumneavoastră
   - Doza recomandată este de 150 UI (1,5 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată o dată pe zi, sau 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, administrată de două ori pe zi.
   - Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizaţi Inhixa.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situaţii:
   Intervenţii chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecţiuni
   - Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltaţi un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
   - Dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală, prima injecţie vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală.
   - Dacă aveţi mobilitatea restricţionată din cauza unei afecţiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Inhixa în fiecare zi.
   - Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

   După un infarct miocardic

Inhixa poate fi utilizat pentru două tipuri diferite de infarct miocardic, denumite STEMI (infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST) sau Non STEMI (NSTEMI). Doza de Inhixa care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră şi de tipul de infarct miocardic pe care l-aţi avut.

Tipul de infarct miocardic NSTEMI:
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta sub 75 ani:
- Vi se va administra o doză iniţială de 3000 UI (30 mg) Inhixa, sub formă de injecţie în venă.
- În acelaşi timp, vi se va administra Inhixa sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată). Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luaţi şi acid acetilsalicilic (aspirină).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveţi vârsta de 75 ani sau peste:

- Doza recomandată este de 75 UI (0,75 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, la interval de 12 ore.
- Doza maximă de Inhixa care vă va fi administrată la primele două injecţii este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Inhixa.

La pacienţii cărora li se efectuează o procedură numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):
În funcţie de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Inhixa, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Inhixa înainte de procedura PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecţie în venă.

3. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în tubulatura dispozitivului de dializă
- Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Inhixa este introdus în tubul care părăseşte corpul (linia arterială), la începutul şedinţei de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o şedinţă cu durata de 4 ore. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză suplimentară de 50 UI până la 100 UI (0,5 mg până la 1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală, dacă este necesar.

Schimbarea tratamentului anticoagulant
- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
  Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să opriţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subţiază sângele, denumite antagonişti ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Inhixa*
  Opriţi administrarea antgonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuaţi o analiză de sânge, numită INR, şi vă va spune când să începeţi administrarea Inhixa în mod corespunzător.

- *Schimbarea tratamentului de la Inhixa la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă (de ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Opriţi administrarea Inhixa. Începeţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-aţi fi efectuat injecţia următoare cu Inhixa, apoi continuaţi în mod obişnuit.

- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acţiune directă la Inhixa*
  Opriţi administrarea anticoagulantului oral cu acţiune directă. Nu începeţi administrarea Inhixa înainte de a trece 12 ore de la ultima doză de antiocagulant cu acţiune directă.

Dacă utilizaţi mai mult Inhixa decât trebuie
Dacă credeţi că aţi utilizat prea mult sau prea puţin Inhixa, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveţi semne ale unei probleme. Dacă un copil îşi injectează sau înghite accidental Inhixa, mergeţi imediat cu el la departamentul de urgenţe al unui spital.

Dacă uitaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă uitaţi să vă administraţi o doză, administraţi-o imediat ce vă aduceţi aminte. Nu vă administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ţinerea unui jurnal vă va ajuta să vă asiguraţi că nu omiteţi o doză.

Dacă încetaţi să utilizaţi Inhixa
Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuaţi să vă administraţi injecţiile cu Inhixa până când medicul decide să le opriţi. Dacă opriţi administrarea, puteţi face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși nu le manifestă toată lumea.

Ca alte anticoagulante similare (medicamente pentru scăderea apariţiei cheagurilor de sânge), Inhixa poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viaţa. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveţi orice sângerare care nu trece singură sau dacă aveţi semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunţată, oboseală, paloare, ameţeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresaţi-vă imediat unui medic.
Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriţi utilizarea Inhixa şi adresaţi-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveţi orice semne ale unei reacţii alergice severe (cum sunt dificultăţi la respiraţie, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Întrerupeți utilizarea enoxaparinei și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:
- O erupție roșie pe piele, scuamoasă și răspândită, cu umflături sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar, de obicei, la începerea tratamentului (pustuloză exantematică acută generalizată).

Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră
- dacă aveţi orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
  - durere sub formă de crampe, roşeaţă, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
  - senzaţie de lipsă de aer, durere toracică, leşin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- dacă aveţi o erupţie dureroasă, cu pete de culoare roşu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsaţi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuaţi o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacţii adverse:
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Sângerare.
- Creştere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Vă apar vânătăi cu mai multă uşurinţă decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoţită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Inhixa.
- Erupţii trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime şi roşeaţă pe piele.
- Apariţia de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roşii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Durere de cap severă, instalată brusc. Acesta poate fi un semn de sângerare în creier.
- Senzaţie dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveţi o sângerare în stomac.
- Semne mari pe piele, de culoare roşie, cu forme neregulate, însoţite sau nu de vezicule.
- Iritaţie pe piele (iritaţie locală).
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Acestea pot fi semne ale unei probleme cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- Reacţie alergică severă. Semnele pot include: o erupţie trecătoare pe piele, probleme la înghiţire sau la respiraţie, umflare a buzelor, feţei, gâtului sau limbii.
- Creştere a valorilor potasiului în sânge. Acest lucru este mai probabil să apară la persoanele cu probleme cu rinichii sau cu diabet zaharat. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Creştere a numărului de globule albe din sânge numite eozinofile. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecţiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzaţie de furnicături, amorţeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncţie spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteţi controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inhixa

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 28 de zile la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat maximum 28 de zile la temperaturi sub 25 °C. Alte perioade de păstrare și condiții de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă cu 5% glucoză.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 8 ore la temperatura de 25 °C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând cazul în care metoda de diluare elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele

de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.
Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Eliminați medicamentul neutilizat.
Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conține Inhixa
- Substanța activă este enoxaparină sodică.
  Fiecare ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
  Un flacon (3,0 ml) conține 30000 UI (300 mg) enoxaparină sodică.
  Un flacon (5,0 ml) conține 50000 UI (500 mg) enoxaparină sodică.
  Un flacon (10,0 ml) conține 100000 UI (1000 mg) enoxaparină sodică.
- Celelalte componente suntalcoolul benzilic (vezi pct. 2) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Inhixa şi conţinutul ambalajului
- 3 ml de solutie in flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic alb în cutie de carton

Disponibil în ambalaje de 1 flacon.

- 5 ml de soluție în flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic gri în cutie de carton.

Disponibil în ambalaje de 5 flacoane.

- 10 ml de solutie in flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, cu dop din cauciuc pentru injecție și capac din aluminiu-plastic alb în cutie de carton

Disponibil în ambalaje de 1 sau 5 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Olanda

Fabricantul
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varșovia
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.