

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thorinane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thorinane este indicat la adulți pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții cu afecțiuni medicale acute (cum sunt insuficiență cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau afecțiuni reumatice) și cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asocieră cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale

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

- La pacienții cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată (s.c.). Inițierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficientă și sigură în intervențiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienții cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menținut o perioadă minimă de 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienții cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție s.c., de preferat inițiată cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă este necesară inițierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în așteptarea unei intervenții chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecție trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de intervenția chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenția chirurgicală.
 - La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - La pacienții cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenție chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecție s.c..

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puțin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP și EP

Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecție pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecții 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 și 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 pacienții fără complicații, cu risc scăzut de reapariție a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toți ceilalți pacienți, cum sunt pacienții 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 inițiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale”, de la sfârșitul pct. 4.2).

Prevenția formării de trombi în timpul hemodializei

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.

La pacienții 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 ședinței de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o ședință cu durată de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o ședință 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 pacienții care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament și în timpul ședințelor de hemodializă.

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

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecție subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menținut timp de minimum 2 zile și continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toți pacienții care nu au contraindicații, în doză inițială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienți care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) și în doză de întreținere 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 excepția 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 inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază 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 pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2) și se impun măsuri de precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienți, în afara prevenției formării trombilor în circulația extracorporeală, în timpul hemodializei.

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

Indicație	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienți 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. și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienți cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. inițial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicației în hemodializă.

- Insuficiență renală moderată și ușoară

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

Mod de administrare

Thorinane nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecție s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecție s.c.
- Pentru prevenția trombozei în circulația 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.:

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

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu se elimină 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 greutății corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obține volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să rețineți că în anumite cazuri nu este posibil să obțineți o doză exactă, din cauza gradațiilor seringii și, în astfel de situații, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradație.

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

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândețe între degetul mare și degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecției. A nu se freca locul de injectare după administrare.

Atenționare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranță: sistemul de siguranță este declanșat la sfârșitul injecției (vezi instrucțiunile de la pct. 6.6).

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

- Injecția i.v. (bolus) (numai pentru indicația în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecție s.c. Pentru injecția i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringă 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 soluție de clorură de sodiu sau soluție de glucoză înainte de și după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăța portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză (5%).

- Bolus inițial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul inițial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, se elimină volumul în exces, 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 balonașului

La pacienții tratați 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 balonașului.

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 obține o soluție 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 soluții obișnuite de clorură de sodiu (0,9%), fie a unei soluții de glucoză 5%), după cum urmează:

Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie și se aruncă lichidul. Se injectează tot conținutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămași în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conținutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluție 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 soluției diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentrație 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 concentrație 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

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized 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 menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții 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 și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)*

La pacienții 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 informațiile de prescriere ale AOAD.

La pacienții 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 puncție lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncției lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariție a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 12 ore, între ultima injecție cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice și introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 24 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

Inițierea 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 puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 48 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienții tratați 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 activității anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariția hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivații acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic și afecțiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezența neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenție chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformații 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferențe în privința procesului de fabricație, greutatei moleculare, activității anti-Xa și anti-IIa specifice, unităților, dozelor și eficacității și siguranței clinice. Aceasta determină diferențe între farmacocinetică și acțiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică și interacțiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenție specială și respectarea instrucțiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienții cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanți pot persista mai mulți ani.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanți. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor și după evaluarea tratamentelor alternative care nu conțin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul LMWH. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.

Riscul de TIH este mai mare la pacienți după intervenții chirurgicale și, mai ales, după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu cancer.

În consecință, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de inițierea terapiei cu enoxaparină sodică și, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.

Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială și/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacții alergice sau anafilactoidice în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienții trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome și, 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 inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică și pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conține heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulanți, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în situațiile clinice cu potențial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenție 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 influențează semnificativ timpul de sângerare și rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creșterea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și ale timpului de coagulare activată (ACT). Creșterea valorilor aPTT și ACT nu este corelată liniar cu

creșterea activității antitrombotice a enoxaparinei sodice și, prin urmare, acestea nu sunt adecvate și nu sunt fiabile pentru monitorizarea activității enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi și pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție 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 apariție 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 puncției epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale spinale sau cu diformități spinale.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncția spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea și scoaterea cateterului epidural sau puncția lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaște perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienți un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienții 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 puncției lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive și motorii (amorteală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare), tulburări de motilitate intestinală și/sau vezicală. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent și inițiat 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 apariția necrozei cutanate și 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 și STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obțină hemostaza la locul de puncție 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 infecțioasă acută*

La pacienții cu endocardită infecțioasă 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 și riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienții cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienți cu proteze valvulare cardiace tratați cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicați, inclusiv afecțiunea preexistentă și datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei și 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 și al fătului. După punerea pe piață, 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 tendință de creștere a apariției sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta de optzeci de ani și peste) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice în cazul unei valului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, tratați pentru STEMI (vezi pct. 4.2 și 5.2).

- *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, crește expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce crește riscul de sângerare. La acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activității anti-Xa (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparina sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice și profilactice (vezi pct. 4.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) și ușoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficiență hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unui potențial crescut de sângerare. La pacienții cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă și nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) și la bărbații cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creștere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcție de greutate), ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, la acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienți cu obezitate*

Pacienții cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranța și eficacitatea dozelor profilactice la pacienții cu obezitate (IMC >30 kg/m²) nu au fost complet stabilite și nu există un consens în ceea ce privește ajustarea dozei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreția suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei tratați cu medicamente cunoscute a crește valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienții cu risc.

- *Trasabilitate*

LMWH sunt medicamente biologice. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea LMWH, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să înregistreze în fișa pacientului denumirea comercială și seria medicamentului administrat.

Conținutul de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrație concomitentă nerecomandată:

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

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

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

Administrație concomitentă cu prudență:

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

- *Alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt:*

- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecție), clopidogrel, ticlopidină și antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa indicați în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administrați sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile la animale nu au evidențiat 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 tratate cu enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenție pentru apariția de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunțată și 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 excepția celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femeile de șobolan în lactație, trecerea enoxaparinei sau a metaboliților săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Thorinane poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică și fertilitatea. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienți care au fost tratați cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienți cu risc de complicații tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienți cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde, 559 pacienți pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienți pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără undă Q și 10176 pacienți pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcție de indicații. Pentru profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale sau la pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni 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, pacienții cărora li se administra enoxaparină sodică au fost tratați 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 și 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, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia și trombocitoza (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și cele raportate din experiența după punerea pe piață (* indică reacții din experiența după punerea pe piață) sunt detaliate mai jos.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și 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: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creștere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestactice hepatice*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puțin 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 și dureroase).
Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
Se remit după câteva zile și nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamație, noduli, durere sau reacții)
- Mai puțin frecvente: iritație locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigații diagnostice

- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienți (pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, complicațiile 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 unități de sânge. Hemoragiile retroperitoneală și intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezența factorilor de risc asociați, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

^a: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis și hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie și trombocitoză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^β Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imuno-alergică

^β: Creșterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic:

Administrarea medicamentului care conține conservantul alcool benzilic la nou-născuți a fost asociată cu apariția „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).

Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacții toxice și reacții anafilactoide la sugari și copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicații hemoragice. După administrarea orală chiar și a dozelor mari, este puțin 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 și cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informațiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Thorinane 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 (LMWH), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acțiunile antitrombotice și anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Medicamentul este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) și 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 proprietăți suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice și anti-inflamatorii, atât la subiecți sănătoși și pacienți, cât și 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 și reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulația sanguină. Se știe că acești factori contribuie la efectul anti-trombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influențează 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 și siguranță clinică

Prevenția bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenții chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenții chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienții la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare a șoldului, 179 pacienți fără boală tromboembolică venoasă, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost

randomizați 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). Incidența TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, și 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 (%)
Toți pacienții tratați 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 față de placebo = 0,008		
[#] valoarea p față de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienți fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare de șold, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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, incidența 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%) față de placebo 45 (34,4%); p=0,001] și TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) față de placebo 28 (21,4%); p<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică și grupul cu placebo.

- **Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenție chirurgicală pentru neoplasm**

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durată de 4 săptămâni, cu cea cu durată de o săptămână, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la 332 pacienți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienții au fost tratați cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizați pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Într-o zi la 25 și 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienții au fost urmăriti timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidența trombozei diagnosticată venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durată de o săptămână. Frecvența tromboemboliei venoase la sfârșitul fazei dublu-ore a fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo și de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică (p=0,02). Această diferență a persistat după trei luni [13,8% față de 5,5% (n=23 față de 9), p=0,01]. Nu au existat diferențe între frecvențele sângerărilor sau ale altor complicații în timpul perioadelor dublu-ore sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu afecțiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilității

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 pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanțe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficiență respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică complicată și infecție acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel

puțin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥ 75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală și insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolați în studiu un total de 1102 pacienți, dintre care 1073 au fost tratați. 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 incidența TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparina sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Enoxaparina sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Placebo n (%)
Toți pacienții tratați în timpul afecțiunii 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 și deces considerat a fi de etiologie tromboembolică			
* valoarea p față de placebo = 0,0002			

După aproximativ 3 luni de la înrolare, incidența TEV s-a menținut semnificativ mai mică în grupul de tratament cu enoxaparina sodică în doză de 4000 UI (40 mg), comparativ cu grupul cu placebo.

Frecvențele de apariție a sângerărilor totale și majore au fost de 8,6% și 1,1% în grupul cu placebo, 11,7% și 0,3% în grupul cu enoxaparina sodică în doză de 2000 UI (20 mg) și, respectiv, 12,6% și 1,7% în grupul cu enoxaparina sodică în doză de 4000 UI (40 mg).

Tratamentul trombozei venoase profunde, cu sau fără embolie pulmonară

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele 900 pacienți cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizați pentru a li se administra după internare (în spital) fie (i) enoxaparina sodică în doză de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi s.c., (ii) enoxaparina 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 obține o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizați în total 900 pacienți și toți pacienții au fost tratați. De asemenea, toți pacienții au fost tratați cu warfarina sodică (doza ajustată în funcție de timpul de protrombină, pentru a obține o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la inițierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard și continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obținut valoarea INR țintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparina sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce privește reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP și/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 funcție de aPTT n (%)
Toți pacienții cu TVP tratați, 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 și/sau EP)			
*Intervalele de încredere 95% pentru diferențele în funcție de tratament pentru TEV totale au fost:			
- enoxaparina sodică o dată pe zi, față de heparină (-3,0 până la 3,5)			
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, față de heparină (-4,2 până la 1,7).			

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

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

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienți înrolați în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizați pentru a li se administra în asocieră cu acidul acetilsalicilic (100 mg până la 325 mg o dată pe zi), fie enoxaparina sodică 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore, fie heparină nefracționată administrată i.v., ajustând doza în funcție de aPTT. A fost necesar ca pacienții să fie tratați în spital minimum 2 zile și maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienții să fie urmăriți până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic și deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenței compuse s-a menținut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%). Nu au existat diferențe 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 repartizați randomizat pentru a li se administra fie enoxaparina 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 nefracționată i.v., cu doze ajustate în funcție de aPTT, timp de 48 de ore. La toți pacienții s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici cu vârsta de 75 ani și peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situații a intervenit prima).

La 4716 pacienți, s-au efectuat intervenții de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în orb. Prin urmare, pentru pacienții tratați cu enoxaparina sodică, PTCA urma să se efectueze sub tratamentul cu enoxaparina 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 puțin de 8 ore umflarea balonașului sau cu administrarea unui bolus i.v. de enoxaparina sodică 30 UI/kg (0,3 mg/kg) dacă ultima administrare s.c. precedase cu mai mult de 8 ore umflarea balonașului.

Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracționată, a scăzut semnificativ incidența componentelor criteriului final principal de evaluare, o asocieră între deces de orice cauză și re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparina sodică, comparativ cu 12,0% în grupul cu heparină nefracționată), cu o reducere a riscului relativ de 17% ($p < 0,001$).

Beneficiile tratamentului cu enoxaparina 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 nefracționată ($p < 0,001$).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcție de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat și durata până la începerea tratamentului cu medicamentul de studiu.

A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracționată, la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost tratați medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p=0,27$ pentru interacțiune).

Frecvența de apariție 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.

Incidența sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p<0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), față de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidență mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidența hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparina sodică, față de 0,7% pentru heparină).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmări în timpul primelor 30 zile, s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata de 12 luni.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienții cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură și eficientă în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reținut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece acești pacienți au un potențial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) și nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienții cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiați, în principal, în privința evoluției în timp a activității anti-Xa plasmatică și, de asemenea, a activității anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată și după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităților farmacocinetice anti-Xa și anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbție

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

Pot fi utilizate diferite doze și formulări și scheme de tratament.

Valoarea medie a activității plasmatică maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. și atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml și 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg și, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg și 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 inițială a activității anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml ($n=16$) și o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obține în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoși, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi și 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 și cu valori medii maxime și minime ale activității anti-Xa de aproximativ 1,2 și, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injecției și concentrația dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influențează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoși. Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate. Variabilitatea intraindividuală și 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 activității maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. și atinge 0,13 UI/ml și 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi și, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuție

Volumul de distribuție a activității anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri și este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

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

Eliminare

Enoxaparina sodică este un medicament cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activității anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durată de 6 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătățire 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 excreția renală totală a fragmentelor active și inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecții vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri, atunci când funcția renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaște faptul că funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu ciroză în stadiu avansat, tratați cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scădere a activității maxime anti-Xa a fost asociată cu o creștere a severității insuficienței hepatice (evaluată în funcție 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 pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

S-a observat o relație liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa și clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienții cu funcție renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficiența renală ușoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) și 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 pacienții cu insuficiență 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 și 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populației 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 față 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 sănătoși, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m²), comparativ cu subiecții fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activității plasmatice maxime anti-Xa nu crește. La subiecții cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcție de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcție de greutate, s-a evidențiat 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) și cu 27% mai mare la băbații cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecții cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică și trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidențiate reacții adverse pentru doza de 15 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la șobolan și câine și pentru doza de 10 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. și i.v. timp de 26 săptămâni la șobolan și maimuță.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acțiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro*, care au inclus testul Ames, testul de inducție mutagenă pe celule limfomatoase de șoarece, și nici acțiune *clastogenă* pe baza testului aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* și a testului aberațiilor cromozomiale în măduva osoasă de șobolan *in vivo*.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Injecție subcutanată

Thorinane nu trebuie amestecat cu alte injecții sau perfuzii.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

2 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% 8 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul 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.

Ambalaje cu 2 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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 Thorinane

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

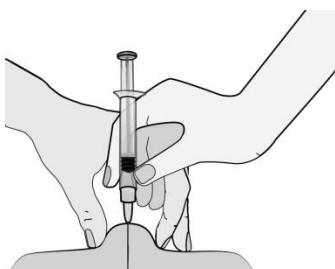


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injectiei.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. 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/1/16/1131/001
EU/1/16/1131/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thorinane 4000 UI (40 mg) în 0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thorinane este indicat la adulți pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții cu afecțiuni medicale acute (cum sunt insuficiență cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau afecțiuni reumatice) și cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale

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

- La pacienții cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată (s.c.). Inițierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficientă și sigură în intervențiile chirurgicale cu risc moderat.

La pacienții cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menținut o perioadă minimă de 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.

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

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecție s.c..

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puțin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP și EP

Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecție pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecții 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 și 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 pacienții fără complicații, cu risc scăzut de reapariție a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toți ceilalți pacienți, cum sunt pacienții 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 inițiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale”, de la sfârșitul pct. 4.2).

Prevenția formării de trombi în timpul hemodializei

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.

La pacienții 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 ședinței de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o ședință cu durată de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o ședință 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 pacienții care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament și în timpul ședințelor de hemodializă.

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

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecție subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menținut timp de minimum 2 zile și continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toți pacienții care nu au contraindicații, în doză inițială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienți care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) și în doză de întreținere 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 excepția 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 inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază 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 pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2) și se impun măsuri de precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă
Enoxaparina sodică nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei <15 ml/min), din cauza lipsei datelor la această grupă de pacienți, în afara prevenției formării trombilor în circulația extracorporeală, în timpul hemodializei.

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

Indicație	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienți 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. și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienți cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. inițial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicației în hemodializă.

- Insuficiență renală moderată și ușoară

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

Mod de administrare

Thorinane nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecție s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecție s.c.
- Pentru prevenția trombozei în circulația 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.:

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

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu se elimină 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 greutății corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obține volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să rețineți că în anumite cazuri nu este posibil să obțineți o doză exactă, din cauza gradațiilor seringii și, în astfel de situații, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradație.

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

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândețe între degetul mare și degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecției. A nu se freca locul de injectare după administrare.

Atenționare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranță: sistemul de siguranță este declanșat la sfârșitul injecției (vezi instrucțiunile de la pct. 6.6).

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

- Injecția i.v. (bolus) (numai pentru indicația în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecție s.c. Pentru injecția i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringă 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 soluție de clorură de sodiu sau soluție de glucoză înainte de și după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăța portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză (5%).

- Bolus inițial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul inițial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, se elimină volumul în exces, 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 balonașului

La pacienții tratați 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 balonașului.

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 obține o soluție 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 soluții obișnuite de clorură de sodiu (0,9%), fie a unei soluții de glucoză 5%), după cum urmează:

Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie și se aruncă lichidul. Se injectează tot conținutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămași în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conținutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluție 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 soluției diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentrație 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 concentrație finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)
[Kg]	UI	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

- Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized 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 menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții 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 și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)

La pacienții 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 informațiile de prescriere ale AOAD.

La pacienții 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 puncție lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncției lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariție a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 12 ore, între ultima injecție cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice și introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 24 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

Inițierea 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 puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 48 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienții tratați 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 activității anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariția hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivații acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic și afecțiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezența neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenție chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformații 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferențe în privința procesului de fabricație, greutatei moleculare, activității anti-Xa și anti-IIa specifice, unităților, dozelor și eficacității și siguranței clinice. Aceasta determină diferențe între farmacocinetică și acțiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică și interacțiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenție specială și respectarea instrucțiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanți pot persista mai mulți ani.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanți. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor și după evaluarea tratamentelor alternative care nu conțin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul LMWH. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparina sodică.

Riscul de TIH este mai mare la pacienți după intervenții chirurgicale și, mai ales, după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu cancer.

În consecință, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de inițierea terapiei cu enoxaparina sodică și, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.

Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială și/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacții alergice sau anafilactoidice în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienții trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome și, 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 inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparina sodică și pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conține heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Enoxaparina sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în situațiile clinice cu potențial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenție 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 influențează semnificativ timpul de sângerare și rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creșterea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și ale timpului de coagulare activată (ACT). Creșterea valorilor aPTT și ACT nu este corelată liniar cu

creșterea activității antitrombotice a enoxaparinei sodice și, prin urmare, acestea nu sunt adecvate și nu sunt fiabile pentru monitorizarea activității enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi și pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție 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 apariție 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 puncției epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale spinale sau cu diformități spinale.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncția spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea și scoaterea cateterului epidural sau puncția lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaște perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienți un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienții 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 puncției lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive și motorii (amorteală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare), tulburări de motilitate intestinală și/sau vezicală. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent și inițiat 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 apariția necrozei cutanate și 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 și STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obțină hemostaza la locul de puncție 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 infecțioasă acută*

La pacienții cu endocardită infecțioasă 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 și riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienții cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienți cu proteze valvulare cardiace tratați cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicați, inclusiv afecțiunea preexistentă și datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei și 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 și al fătului. După punerea pe piață, 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 tendință de creștere a apariției sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta de optzeci de ani și peste) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice în cazul unei valuri de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, tratați pentru STEMi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

- *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, crește expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce crește riscul de sângerare. La acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activității anti-Xa (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparina sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice și profilactice (vezi pct. 4.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) și ușoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficiență hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unui potențial crescut de sângerare. La pacienții cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă și nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) și la bărbații cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creștere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcție de greutate), ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, la acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienți cu obezitate*

Pacienții cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranța și eficacitatea dozelor profilactice la pacienții cu obezitate (IMC >30 kg/m²) nu au fost complet stabilite și nu există un consens în ceea ce privește ajustarea dozei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreția suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei tratați cu medicamente cunoscute a crește valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienții cu risc.

- *Trasabilitate*

LMWH sunt medicamente biologice. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea LMWH, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să înregistreze în fișa pacientului denumirea comercială și seria medicamentului administrat.

Conținutul de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrație concomitentă nerecomandată:

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

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

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

Administrație concomitentă cu prudență:

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

- *Alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt:*
 - Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecție), clopidogrel, ticlopidină și antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa indicați în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
 - Dextran 40,
 - Glucocorticoizi administrați sistemic.
- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile la animale nu au evidențiat 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 tratate cu enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenție pentru apariția de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunțată și 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 excepția celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de șobolan în lactație, trecerea enoxaparinei sau a metaboliților săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Thorinane poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică și fertilitatea. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienți care au fost tratați cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienți cu risc de complicații tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienți cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde, 559 pacienți pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienți pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără undă Q și 10176 pacienți pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcție de indicații. Pentru profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale sau la pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni 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, pacienții cărora li se administra enoxaparină sodică au fost tratați 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 și 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, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia și trombocitoza (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și cele raportate din experiența după punerea pe piață (* indică reacții din experiența după punerea pe piață) sunt detaliate mai jos.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și 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: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creștere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestactice hepatice*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puțin 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 și dureroase).
Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
Se remit după câteva zile și nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamație, noduli, durere sau reacții)
- Mai puțin frecvente: iritație locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigații diagnostice

- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienți (pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, complicațiile 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 unități de sânge. Hemoragiile retroperitoneală și intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulate, hemoragia poate să apară în prezența factorilor de risc asociați, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

^a: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis și hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie și trombocitoză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^b <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^b <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^b Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imuno-alergică

^b: Creșterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic:

Administrarea medicamentului care conține conservantul alcool benzilic la nou-născuți a fost asociată cu apariția „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).

Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacții toxice și reacții anafilactoide la sugari și copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicații hemoragice. După administrarea orală chiar și a dozelor mari, este puțin 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 și cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informațiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Thorinane 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 (LMWH), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acțiunile antitrombotice și anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Medicamentul este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) și 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 identificate proprietăți suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice și anti-inflamatorii, atât la subiecți sănătoși și pacienți, cât și la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependenței de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum și reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulația sanguină. Se știe că acești factori contribuie la efectul antitrombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influențează 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 și siguranță clinică

Prevenția bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenții chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenții chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienții la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare a șoldului, 179 pacienți fără boală tromboembolică venoasă, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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). Incidența TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, și 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	Placebo
--	--------------------	---------

	4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	o dată pe zi s.c. n (%)
Toți pacienții tratați 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 față de placebo = 0,008		
[#] valoarea p față de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienți fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare de șold, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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, incidența TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparină sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) față de placebo 45 (34,4%); p=0,001] și TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) față de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică și grupul cu placebo.

- **Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenție chirurgicală pentru neoplasm**

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durată de 4 săptămâni, cu cea cu durată de o săptămână, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la 332 pacienți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienții au fost tratați cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizați pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 și 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienții au fost urmăriti timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidența trombozei diagnosticate venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durată de o săptămână. Frecvența tromboemboliei venoase la sfârșitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo și de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferență a persistat după trei luni [13,8% față de 5,5% (n=23 față de 9), p=0,01]. Nu au existat diferențe între frecvențele sângerărilor sau ale altor complicații în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu afecțiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilității

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparină 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 pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanțe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficiență respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică complicată și infecție acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puțin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală și insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolați în studiu un total de 1102 pacienți, dintre care 1073 au fost tratați. 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., enoxaparină sodică a scăzut semnificativ incidența TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică	Enoxaparină sodică 4000 UI	Placebo
--	---------------------------	-----------------------------------	----------------

	2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	(40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	n (%)
Toți pacienții tratați în timpul afecțiunii 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 și deces considerat a fi de etiologie tromboembolică			
* valoarea p față de placebo = 0,0002			

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

Tratamentul trombozei venoase profunde, cu sau fără embolie pulmonară

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienți cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizați 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 obține o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizați în total 900 pacienți și toți pacienții au fost tratați. De asemenea, toți pacienții au fost tratați cu warfarină sodică (doza ajustată în funcție de timpul de protrombină, pentru a obține o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la inițierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard și continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obținut valoarea INR țintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce privește reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP și/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 funcție de aPTT n (%)
Toți pacienții cu TVP tratați, 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 și/sau EP)			
*Intervalele de încredere 95% pentru diferențele în funcție de tratament pentru TEV totale au fost:			
- enoxaparina sodică o dată pe zi, față de heparină (-3,0 până la 3,5)			
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, față 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 și, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

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

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienți înrolați în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizați 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 nefracționată administrată i.v., ajustând doza în funcție de aPTT. A fost necesar ca pacienții să fie tratați în spital minimum 2 zile și maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienții să fie urmăriți până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic și deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenței compuse s-a menținut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%). Nu au existat diferențe 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 repartizați 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 nefracționată i.v., cu doze ajustate în funcție de aPTT, timp de 48 de ore. La toți pacienții s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici cu vârsta de 75 ani și peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situații a intervenit prima).

La 4716 pacienți, s-au efectuat intervenții de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în c.b. Prin urmare, pentru pacienții tratați 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 puțin de 8 ore umflarea balonașului, 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 balonașului.

Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracționată, a scăzut semnificativ incidența componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză și re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,9% în grupul cu heparină nefracționată), 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 nefracționată ($p < 0,001$).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcție de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat și durata până la începerea tratamentului cu medicamentul de studiu.

A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracționată, la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost tratați medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p = 0,27$ pentru interacțiune).

Frecvența de apariție 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.

Incidența sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), față de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidență mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidența hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparină sodică, față de 0,7% pentru heparină).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durată de 12 luni.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienții cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură și eficientă în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reținut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece acești pacienți au un potențial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) și nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienții cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiați, în principal, în privința evoluției în timp a activității anti-Xa plasmatice și, de asemenea, a activității anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată și după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităților farmacocinetice anti-Xa și anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbție

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

Pot fi utilizate diferite doze și formulări și scheme de tratament.

Valoarea medie a activității plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. și atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml și 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg și, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg și 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 inițială a activității anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml ($n=16$) și o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obține în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoși, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi și 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 și cu valori medii maxime și minime ale activității anti-Xa de aproximativ 1,2 și, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injectiei și concentrația dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influențează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoși.

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate.

Variabilitatea intraindividuală și 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 activității maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. și atinge 0,13 UI/ml și 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi și, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuție

Volumul de distribuție a activității anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri și este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

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

Eliminare

Enoxaparina sodică este un medicament cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activității anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durată de 3 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3 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 excreția renală totală a fragmentelor active și inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecții vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri, atunci când funcția renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaște faptul că funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu ciroză în stadiu avansat, tratați cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scădere a activității maxime anti-Xa a fost asociată cu o creștere a severității insuficienței hepatice (evaluată în funcție 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 pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

S-a observat o relație liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa și clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienții cu funcție renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficiența renală ușoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) și 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 pacienții cu insuficiență 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 și 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populației 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 față 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 sănătoși, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m²), comparativ cu subiecții fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activității plasmatice maxime anti-Xa nu crește. La subiecții cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcție de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcție de greutate, s-a evidențiat 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) și cu 27% mai mare la băbații cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecții cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică și trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidențiate reacții adverse pentru doza de 15 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la șobolan și câine și pentru doza de 10 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. și i.v. timp de 26 săptămâni la șobolan și maimuță.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acțiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro*, care au inclus testul Ames, testul de inducție mutagenă pe celule limfomatoase de șoarec, și nici acțiune *clastogenă* pe baza testului aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* și a testului aberațiilor cromozomiale în măduva osoasă de șobolan *in vivo*.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Injectie subcutanată

Thorinane nu trebuie amestecat cu alte injecții sau perfuzii.

Injectie intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

2 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% 8 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul 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.

Ambalaje cu 2 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Thorinane

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 sigur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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-injecție cu Thorinane

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



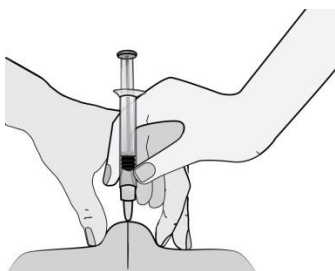
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o

pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

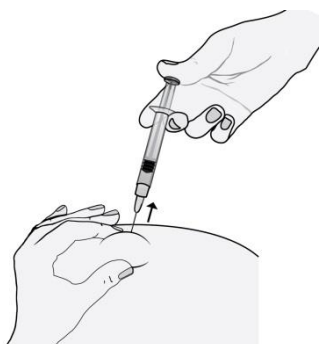
- 5) Țineți seringă în mână cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injectiei.
- 8) Scoateți acul trăgând-ul drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. 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/1/16/1131/003

EU/1/16/1131/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thorinane 6000 UI (60 mg) în 0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thorinane este indicat la adulți pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții cu afecțiuni medicale acute (cum sunt insuficiență cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau afecțiuni reumatice) și cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale

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

- La pacienții cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată (s.c.). Inițierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficace și sigură în intervențiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienții cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menținut o perioadă minimă de 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienții cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție s.c., de preferat inițiată cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă este necesară inițierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în așteptarea unei intervenții chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecție trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de intervenția chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenția chirurgicală.
 - La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - La pacienții cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenție chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecție s.c..

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puțin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP și EP

Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecție pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecții 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 și 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 pacienții fără complicații, cu risc scăzut de reapariție a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toți ceilalți pacienți, cum sunt pacienții 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 inițiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale”, de la sfârșitul pct. 4.2).

Prevenția formării de trombi în timpul hemodializei

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.

La pacienții 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 ședinței de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o ședință cu durata de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o ședință 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 pacienții care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament și în timpul ședințelor de hemodializă.

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

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecție subcutanată administrată în asociere cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menținut timp de minimum 2 zile și continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toți pacienții care nu au contraindicații, în doză inițială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienți care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) și în doză de întreținere 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 excepția 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 inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază 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 pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2) și se impun măsuri de precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă

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

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

Indicație	Schemă de tratament
-----------	---------------------

Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienți 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. și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienți cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. inițial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicației în hemodializă.

- Insuficiență renală moderată și ușoară

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

Mod de administrare

Thorinane nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecție s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecție s.c.
- Pentru prevenția trombozei în circulația 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 echivalent, pentru a asigura extragerea unui volum adecvat de medicament.

- Tehnica de injecție s.c.:

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

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu se elimină 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 greutății corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obține volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să rețineți că în anumite cazuri nu este posibil să obțineți o doză exactă, din cauza gradațiilor seringii și, în astfel de situații, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradație.

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

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândețe între degetul mare și degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecției. A nu se freca locul de injectare după administrare.

Atenționare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranță: sistemul de siguranță este declanșat la sfârșitul injecției (vezi instrucțiunile de la pct. 6.6).

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

- Injecția i.v. (bolus) (numai pentru indicația în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecție s.c.

Pentru injecția i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringă 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 soluție de clorură de sodiu sau soluție de glucoză înainte de și după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăța portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză (5%).

- Bolus inițial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul inițial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, se elimină volumul în exces, 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 balonașului

La pacienții tratați 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 balonașului.

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 obține o soluție 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 soluții obișnuite de clorură de sodiu (0,9%), fie a unei soluții de glucoză 5%), după cum urmează:

Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie și se aruncă lichidul. Se injectează tot conținutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămași în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conținutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluție 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 soluției diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentrație 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 concentrație finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)
[Kg]	UI	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized 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 menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții 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 și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)*

La pacienții 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 informațiile de prescriere ale AOAD.

La pacienții 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 puncție lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncției lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariție a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 12 ore, între ultima injecție cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice și introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 24 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

Inițierea 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 puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 48 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienții tratați 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 activității anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariția hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivații acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic și afecțiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezența neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenție chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformații 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferențe în privința procesului de fabricație, greutatei moleculare, activității anti-Xa și anti-IIa specifice, unităților, dozelor și eficacității și siguranței clinice. Aceasta determină diferențe între farmacocinetică și acțiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică și interacțiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenție specială și respectarea instrucțiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienții cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanți pot persista mai mulți ani.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanți. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor și după evaluarea tratamentelor alternative care nu conțin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul LMWH. Dacă survine, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.

Riscul de TIH este mai mare la pacienți după intervenții chirurgicale și, mai ales, după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu cancer.

În consecință, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de inițierea terapiei cu enoxaparină sodică și, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.

Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială și/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacții alergice sau anafilactoidice în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienții trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome și, 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 inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică și pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conține heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulanți, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în situațiile clinice cu potențial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenție 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 influențează semnificativ timpul de sângerare și rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creșterea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și ale timpului de coagulare activată (ACT). Creșterea valorilor aPTT și ACT nu este corelată liniar cu

creșterea activității antitrombotice a enoxaparinei sodice și, prin urmare, acestea nu sunt adecvate și nu sunt fiabile pentru monitorizarea activității enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi și pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție 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 apariție 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 puncției epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale spinale sau cu diformități spinale.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncția spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea și scoaterea cateterului epidural sau puncția lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaște perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienți un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienții 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 puncției lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive și motorii (amorteală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare), tulburări de motilitate intestinală și/sau vezicală. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent și inițiat 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 apariția necrozei cutanate și 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 și STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obțină hemostaza la locul de puncție 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 infecțioasă acută*

La pacienții cu endocardită infecțioasă 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 și riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienții cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienți cu proteze valvulare cardiace tratați cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicați, inclusiv afecțiunea preexistentă și datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei și 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 și al fătului. După punerea pe piață, 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 tendință de creștere a apariției sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta de optzeci de ani și peste) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice în cazul unei valului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, tratați pentru STEMi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

- *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, crește expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce crește riscul de sângerare. La acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activității anti-Xa (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

La pacienții cu insuficiență 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 și profilactice (vezi pct. 4.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) și ușoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficiență hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unui potențial crescut de sângerare. La pacienții cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă și nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) și la bărbații cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creștere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcție de greutate), ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, la acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienți cu obezitate*

Pacienții cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranța și eficacitatea dozelor profilactice la pacienții cu obezitate (IMC >30 kg/m²) nu au fost complet stabilite și nu există un consens în ceea ce privește ajustarea dozei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreția suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei tratați cu medicamente cunoscute a crește valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienții cu risc.

- *Trasabilitate*

LMWH sunt medicamente biologice. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea LMWH, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să înregistreze în fișa pacientului denumirea comercială și seria medicamentului administrat.

Conținutul de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrație concomitentă nerecomandată:

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

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

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

Administrație concomitentă cu prudență:

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

- *Alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt:*

- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecție), clopidogrel, ticlopidină și antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa indicați în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administrați sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile la animale nu au evidențiat 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 tratate cu enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenție pentru apariția de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunțată și 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 excepția celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de șobolan în lactație, trecerea enoxaparinei sau a metaboliților săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Thorinane poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică și fertilitatea. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienți care au fost tratați cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienți cu risc de complicații tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienți cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde, 559 pacienți pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienți pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără undă Q și 10176 pacienți pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcție de indicații. Pentru profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale sau la pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni 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, pacienții cărora li se administra enoxaparină sodică au fost tratați 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 și 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, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia și trombocitoza (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și cele raportate din experiența după punerea pe piață (* indică reacții din experiența după punerea pe piață) sunt detaliate mai jos.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și 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: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creștere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestactice hepatice*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puțin 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 și dureroase).
Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
Se remit după câteva zile și nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamație, noduli, durere sau reacții)
- Mai puțin frecvente: iritație locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigații diagnostice

- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienți (pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, complicațiile 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 unități de sânge. Hemoragiile retroperitoneală și intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulate, hemoragia poate să apară în prezența factorilor de risc asociați, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

^a: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis și hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie și trombocitoză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^β Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imuno-alergică

^β: Creșterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic:

Administrarea medicamentului care conține conservantul alcool benzilic la nou-născuți a fost asociată cu apariția „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).

Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacții toxice și reacții anafilactoide la sugari și copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicații hemoragice. După administrarea orală chiar și a dozelor mari, este puțin 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 și cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informațiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Thorinane 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 (LMWH), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acțiunile antitrombotice și anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Medicamentul este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) și 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 identificate proprietăți suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice și anti-inflamatorii, atât la subiecți sănătoși și pacienți, cât și la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependenței de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum și reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulația sanguină. Se știe că acești factori contribuie la efectul antitrombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influențează 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 și siguranță clinică

Prevenția bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenții chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenții chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienții la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare a șoldului, 179 pacienți fără boală tromboembolică venoasă, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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). Incidența TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, și 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	Placebo
--	--------------------	---------

	4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	o dată pe zi s.c. n (%)
Toți pacienții tratați 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 față de placebo = 0,008		
[#] valoarea p față de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienți fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare de șold, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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, incidența TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparină sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) față de placebo 45 (34,4%); p=0,001] și TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) față de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică și grupul cu placebo.

- **Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenție 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 privește siguranța și eficacitatea la 332 pacienți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienții au fost tratați cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizați pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 și 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienții au fost urmăriti timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidența trombozei diagnosticate venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durata de o săptămână. Frecvența tromboemboliei venoase la sfârșitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo și de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferență a persistat după trei luni [13,8% față de 5,5% (n=23 față de 9), p=0,01]. Nu au existat diferențe între frecvențele sângerărilor sau ale altor complicații în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu afecțiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilității

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparină 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 pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanțe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficiență respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică complicată și infecție acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puțin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală și insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolați în studiu un total de 1102 pacienți, dintre care 1073 au fost tratați. 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., enoxaparină sodică a scăzut semnificativ incidența TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică	Enoxaparină sodică 4000 UI	Placebo
--	---------------------------	-----------------------------------	----------------

	2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	(40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	n (%)
Toți pacienții tratați în timpul afecțiunii 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 și deces considerat a fi de etiologie tromboembolică			
* valoarea p față de placebo = 0,0002			

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

Tratamentul trombozei venoase profunde, cu sau fără embolie pulmonară

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienți cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizați 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 obține o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizați în total 900 pacienți și toți pacienții au fost tratați. De asemenea, toți pacienții au fost tratați cu warfarină sodică (doza ajustată în funcție de timpul de protrombină, pentru a obține o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la inițierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard și continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obținut valoarea INR țintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce privește reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP și/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 funcție de aPTT n (%)
Toți pacienții cu TVP tratați, 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 și/sau EP)			
*Intervalele de încredere 95% pentru diferențele în funcție de tratament pentru TEV totale au fost:			
- enoxaparina sodică o dată pe zi, față de heparină (-3,0 până la 3,5)			
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, față 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 și, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

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

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienți înrolați în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizați 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 nefracționată administrată i.v., ajustând doza în funcție de aPTT. A fost necesar ca pacienții să fie tratați în spital minimum 2 zile și maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienții să fie urmăriți până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic și deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenței compuse s-a menținut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%). Nu au existat diferențe 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 repartizați 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 nefracționată i.v., cu doze ajustate în funcție de aPTT, timp de 48 de ore. La toți pacienții s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici cu vârsta de 75 ani și peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situații a intervenit prima).

La 4716 pacienți, s-au efectuat intervenții de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în c.b. Prin urmare, pentru pacienții tratați 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 puțin de 8 ore umflarea balonașului, 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 balonașului.

Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracționată, a scăzut semnificativ incidența componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză și re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,9% în grupul cu heparină nefracționată), 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 nefracționată ($p < 0,001$).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcție de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat și durata până la începerea tratamentului cu medicamentul de studiu.

A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracționată, la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost tratați medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p = 0,27$ pentru interacțiune).

Frecvența de apariție 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.

Incidența sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), față de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidență mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidența hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparină sodică, față de 0,7% pentru heparină).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durată de 12 luni.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienții cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură și eficientă în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reținut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece acești pacienți au un potențial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) și nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienții cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiați, în principal, în privința evoluției în timp a activității anti-Xa plasmatice și, de asemenea, a activității anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată și după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităților farmacocinetice anti-Xa și anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbție

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

Pot fi utilizate diferite doze și formulări și scheme de tratament.

Valoarea medie a activității plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. și atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml și 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg și, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg și 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 inițială a activității anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml ($n=16$) și o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obține în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoși, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi și 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 și cu valori medii maxime și minime ale activității anti-Xa de aproximativ 1,2 și, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injectiei și concentrația dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influențează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoși.

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate.

Variabilitatea intraindividuală și 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 activității maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. și atinge 0,13 UI/ml și 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi și, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuție

Volumul de distribuție a activității anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri și este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

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

Eliminare

Enoxaparina sodică este un medicament cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activității anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durată de 3 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătățire 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 excreția renală totală a fragmentelor active și inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecții vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri, atunci când funcția renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaște faptul că funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu ciroză în stadiu avansat, tratați cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scădere a activității maxime anti-Xa a fost asociată cu o creștere a severității insuficienței hepatice (evaluată în funcție 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 pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

S-a observat o relație liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa și clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienții cu funcție renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficiența renală ușoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) și 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 pacienții cu insuficiență 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 și 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populației 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 față 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 sănătoși, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m²), comparativ cu subiecții fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activității plasmatice maxime anti-Xa nu crește. La subiecții cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcție de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcție de greutate, s-a evidențiat 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) și cu 27% mai mare la băbații cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecții cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică și trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidențiate reacții adverse pentru doza de 15 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la șobolan și câine și pentru doza de 10 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. și i.v. timp de 26 săptămâni la șobolan și maimuță.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acțiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro*, care au inclus testul Ames, testul de inducție mutagenă pe celule limfomatoase de șoarece, și nici acțiune *clastogenă* pe baza testului aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* și a testului aberațiilor cromozomiale în măduva osoasă de șobolan *in vivo*.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Injecție subcutanată

Thorinane nu trebuie amestecat cu alte injecții sau perfuzii.

Injecție intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

2 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% 8 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul 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.

Ambalaje cu 2 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Thorinane

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 sigur despre ce anume trebuie să faceți, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Înainte de a vă administra singur injecția cu Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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-injecție cu Thorinane

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



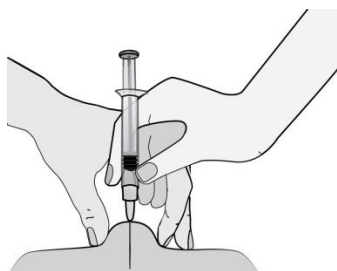
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o

pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

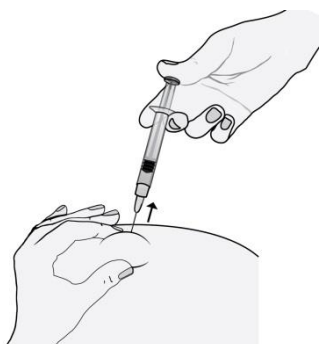
- 5) Țineți seringă în mână cu care scrieți (ca pe un creion) și cu cealaltă mână prindeți ușor între degetul mare și cel arătător, pielea din regiunea abdominală pe care ați curățat-o, astfel încât să formați un pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injectiei.
- 8) Scoateți acul trăgând-ul drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. 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/1/16/1131/005

EU/1/16/1131/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thorinane 8000 UI (80 mg) în 0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thorinane este indicat la adulți pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice sau generale, inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții cu afecțiuni medicale acute (cum sunt insuficiență cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau afecțiuni reumatice) și cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale

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

- La pacienții cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată (s.c.). Inițierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficientă și sigură în intervențiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienții cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menținut o perioadă minimă de 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienții cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție s.c., de preferat inițiată cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă este necesară inițierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în așteptarea unei intervenții chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecție trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de intervenția chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenția chirurgicală.
 - La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - La pacienții cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenție chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecție s.c..

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puțin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP și EP

Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecție pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecții 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 și 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 pacienții fără complicații, cu risc scăzut de reapariție a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toți ceilalți pacienți, cum sunt pacienții 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 inițiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale”, de la sfârșitul pct. 4.2).

Prevenția formării de trombi în timpul hemodializei

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.

La pacienții 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 ședinței de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o ședință cu durată de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o ședință 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 pacienții care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament și în timpul ședințelor de hemodializă.

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

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecție subcutanată administrată în asocieră cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menținut timp de minimum 2 zile și continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toți pacienții care nu au contraindicații, în doză inițială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienți care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) și în doză de întreținere 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 excepția 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 asocieră cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază 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 pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2) și se impun măsuri de precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă

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

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

Indicație	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienți 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. și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienți cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. inițial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicației în hemodializă.

- Insuficiență renală moderată și ușoară

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

Mod de administrare

Thorinane nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecție s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecție s.c.
- Pentru prevenția trombozei în circulația 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.:

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

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu se elimină 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 greutății corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obține volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să rețineți că în anumite cazuri nu este posibil să obțineți o doză exactă, din cauza gradațiilor seringii și, în astfel de situații, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradație.

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

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândețe între degetul mare și degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecției. A nu se freca locul de injectare după administrare.

Atenționare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranță: sistemul de siguranță este declanșat la sfârșitul injecției (vezi instrucțiunile de la pct. 6.6).

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

- Injecția i.v. (bolus) (numai pentru indicația în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecție s.c. Pentru injecția i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringă 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 soluție de clorură de sodiu sau soluție de glucoză înainte de și după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăța portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză (5%).

- Bolus inițial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul inițial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, se elimină volumul în exces, 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 balonașului

La pacienții tratați 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 balonașului.

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 obține o soluție 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 soluții obișnuite de clorură de sodiu (0,9%), fie a unei soluții de glucoză 5%), după cum urmează:

Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie și se aruncă lichidul. Se injectează tot conținutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămași în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conținutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluție 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 soluției diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentrație 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 concentrație finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)
[Kg]	UI	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized 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 menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții 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 și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)*

La pacienții 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 informațiile de prescriere ale AOAD.

La pacienții 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 puncție lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncției lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariție a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 12 ore, între ultima injecție cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice și introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 24 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

Inițierea 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 puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 48 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienții tratați 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 activității anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariția hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivații acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediată imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic și afecțiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezența neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenție chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformații 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferențe în privința procesului de fabricație, greutatei moleculare, activității anti-Xa și anti-IIa specifice, unităților, dozelor și eficacității și siguranței clinice. Aceasta determină diferențe între farmacocinetică și acțiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică și interacțiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenție specială și respectarea instrucțiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanți pot persista mai mulți ani.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanți. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor și după evaluarea tratamentelor alternative care nu conțin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul LMWH. Dacă, ulterior, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparina sodică.

Riscul de TIH este mai mare la pacienți după intervenții chirurgicale și, mai ales, după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu cancer.

În consecință, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de inițierea terapiei cu enoxaparina sodică și, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.

Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială și/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacții alergice sau anafilactoidice în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienții trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome și, 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 inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparina sodică și pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conține heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Enoxaparina sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în situațiile clinice cu potențial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenție 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 influențează semnificativ timpul de sângerare și rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creșterea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și ale timpului de coagulare activată (ACT). Creșterea valorilor aPTT și ACT nu este corelată liniar cu

creșterea activității antitrombotice a enoxaparinei sodice și, prin urmare, acestea nu sunt adecvate și nu sunt fiabile pentru monitorizarea activității enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi și pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție 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 apariție 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 puncției epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale spinale sau cu diformități spinale.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncția spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea și scoaterea cateterului epidural sau puncția lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaște perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienți un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienții 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 puncției lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive și motorii (amorteală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare), tulburări de motilitate intestinală și/sau vezicală. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent și inițiat 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 LMVH, a fost raportată apariția necrozei cutanate și 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 și STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obțină hemostaza la locul de puncție 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 infecțioasă acută*

La pacienții cu endocardită infecțioasă 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 și riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienții cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienți cu proteze valvulare cardiace tratați cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicați, inclusiv afecțiunea preexistentă și datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei și 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 și al fătului. După punerea pe piață, 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 tendință de creștere a apariției sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta de optzeci de ani și peste) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice în cazul unei valului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, tratați pentru STEMi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

- *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, crește expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce crește riscul de sângerare. La acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activității anti-Xa (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparina sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice și profilactice (vezi pct. 4.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) și ușoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficiență hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unui potențial crescut de sângerare. La pacienții cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă și nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) și la bărbații cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creștere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcție de greutate), ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, la acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienți cu obezitate*

Pacienții cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranța și eficacitatea dozelor profilactice la pacienții cu obezitate (IMC >30 kg/m²) nu au fost complet stabilite și nu există un consens în ceea ce privește ajustarea dozei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreția suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei tratați cu medicamente cunoscute a crește valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienții cu risc.

- *Trasabilitate*

LMWH sunt medicamente biologice. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea LMWH, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să înregistreze în fișa pacientului denumirea comercială și seria medicamentului administrat.

Conținutul de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrație concomitentă nerecomandată:

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

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

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

Administrație concomitentă cu prudență:

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

- *Alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt:*

- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecție), clopidogrel, ticlopidină și antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa indicați în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administrați sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Femeile gravide tratate cu enoxaparina sodică trebuie monitorizate cu atenție pentru apariția de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunțată și 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 excepția celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de șobolan în lactație, trecerea enoxaparinei sau a metaboliților săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Thorinane poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică și fertilitatea. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienți care au fost tratați cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienți cu risc de complicații tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienți cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde, 559 pacienți pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienți pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără undă Q și 10176 pacienți pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcție de indicații. Pentru profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale sau la pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni 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, pacienții cărora li se administra enoxaparină sodică au fost tratați 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 și 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, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia și trombocitoza (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și cele raportate din experiența după punerea pe piață (* indică reacții din experiența după punerea pe piață) sunt detaliate mai jos.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și 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: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creștere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestactice hepatice*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puțin 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 și dureroase).
Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
Se remit după câteva zile și nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamație, noduli, durere sau reacții)
- Mai puțin frecvente: iritație locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigații diagnostice

- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienți (pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, complicațiile 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 unități de sânge. Hemoragiile retroperitoneală și intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezența factorilor de risc asociați, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

^a: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis și hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie și trombocitoză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^β <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^β Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imuno-alergică

^β: Creșterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic:

Administrarea medicamentului care conține conservantul alcool benzilic la nou-născuți a fost asociată cu apariția „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).

Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacții toxice și reacții anafilactoide la sugari și copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicații hemoragice. După administrarea orală chiar și a dozelor mari, este puțin 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 și cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informațiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Thorinane 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 (LMWH), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acțiunile antitrombotice și anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Medicamentul este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) și 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 identificate proprietăți suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice și anti-inflamatorii, atât la subiecți sănătoși și pacienți, cât și la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependenței de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum și reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulația sanguină. Se știe că acești factori contribuie la efectul antitrombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influențează 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 și siguranță clinică

Prevenția bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenții chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenții chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienții la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare a șoldului, 179 pacienți fără boală tromboembolică venoasă, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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). Incidența TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, și 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	Placebo
--	--------------------	---------

	4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	o dată pe zi s.c. n (%)
Toți pacienții tratați 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 față de placebo = 0,008		
[#] valoarea p față de sus placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienți fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare de șold, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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, incidența TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparină sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) față de placebo 45 (34,4%); p=0,001] și TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) față de placebo 28 (21,4%); p=<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică și grupul cu placebo.

- **Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenție chirurgicală pentru neoplasm**

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durată de 4 săptămâni, cu cea cu durată de o săptămână, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la 332 pacienți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienții au fost tratați cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizați pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 și 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienții au fost urmăriti timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidența trombozei diagnosticate venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durată de o săptămână. Frecvența tromboemboliei venoase la sfârșitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo și de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferență a persistat după trei luni [13,8% față de 5,5% (n=23 față de 9), p=0,01]. Nu au existat diferențe între frecvențele sângerărilor sau ale altor complicații în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu afecțiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilității

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparină 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 pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanțe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficiență respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică complicată și infecție acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puțin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală și insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolați în studiu un total de 1102 pacienți, dintre care 1073 au fost tratați. Tratamentul a continuat timp 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., enoxaparină sodică a scăzut semnificativ incidența TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică	Enoxaparină sodică 4000 UI	Placebo
--	---------------------------	-----------------------------------	----------------

	2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	(40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	n (%)
Toți pacienții tratați în timpul afecțiunii 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 și deces considerat a fi de etiologie tromboembolică			
* valoarea p față de placebo = 0,0002			

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

Tratamentul trombozei venoase profunde, cu sau fără embolie pulmonară

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienți cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizați 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 obține o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizați în total 900 pacienți și toți pacienții au fost tratați. De asemenea, toți pacienții au fost tratați cu warfarină sodică (doza ajustată în funcție de timpul de protrombină, pentru a obține o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la inițierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard și continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obținut valoarea INR țintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce privește reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP și/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 funcție de aPTT n (%)
Toți pacienții cu TVP tratați, 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 și/sau EP)			
*Intervalele de încredere 95% pentru diferențele în funcție de tratament pentru TEV totale au fost:			
- enoxaparina sodică o dată pe zi, față de heparină (-3,0 până la 3,5)			
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, față 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 și, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

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

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienți înrolați în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizați 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 nefracționată administrată i.v., ajustând doza în funcție de aPTT. A fost necesar ca pacienții să fie tratați în spital minimum 2 zile și maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienții să fie urmăriți până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic și deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenței compuse s-a menținut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%). Nu au existat diferențe 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 repartizați 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 nefracționată i.v., cu doze ajustate în funcție de aPTT, timp de 48 de ore. La toți pacienții s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici cu vârsta de 75 ani și peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situații a intervenit prima).

La 4716 pacienți, s-au efectuat intervenții de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în c.b. Prin urmare, pentru pacienții tratați 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 puțin de 8 ore umflarea balonașului, 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 balonașului.

Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracționată, a scăzut semnificativ incidența componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză și re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,9% în grupul cu heparină nefracționată), 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 nefracționată ($p < 0,001$).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcție de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat și durata până la începerea tratamentului cu medicamentul de studiu.

A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracționată, la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost tratați medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p = 0,27$ pentru interacțiune).

Frecvența de apariție 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.

Incidența sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), față de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidență mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidența hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparină sodică, față de 0,7% pentru heparină).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durată de 12 luni.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienții cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură și eficientă în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reținut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece acești pacienți au un potențial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) și nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienții cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiați, în principal, în privința evoluției în timp a activității anti-Xa plasmatice și, de asemenea, a activității anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată și după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităților farmacocinetice anti-Xa și anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbție

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

Pot fi utilizate diferite doze și formulări și scheme de tratament.

Valoarea medie a activității plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. și atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml și 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg și, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg și 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 inițială a activității anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml ($n=16$) și o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obține în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoși, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi și 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 și cu valori medii maxime și minime ale activității anti-Xa de aproximativ 1,2 și, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injectiei și concentrația dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influențează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoși.

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate.

Variabilitatea intraindividuală și 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 activității maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. și atinge 0,13 UI/ml și 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi și, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuție

Volumul de distribuție a activității anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri și este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

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

Eliminare

Enoxaparina sodică este un medicament cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activității anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durată de 5 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătățire 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 excreția renală totală a fragmentelor active și inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecții vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri, atunci când funcția renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaște faptul că funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu ciroză în stadiu avansat, tratați cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scădere a activității maxime anti-Xa a fost asociată cu o creștere a severității insuficienței hepatice (evaluată în funcție 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 pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

S-a observat o relație liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa și clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienții cu funcție renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficiența renală ușoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) și 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 pacienții cu insuficiență 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 și 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populației 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 față 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 sănătoși, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m²), comparativ cu subiecții fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activității plasmatice maxime anti-Xa nu crește. La subiecții cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcție de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcție de greutate, s-a evidențiat 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) și cu 27% mai mare la băbații cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecții cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică și trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidențiate reacții adverse pentru doza de 15 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la șobolan și câine și pentru doza de 10 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. și i.v. timp de 26 săptămâni la șobolan și maimuță.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acțiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro*, care au inclus testul Ames, testul de inducție mutagenă pe celule limfomatoase de șoarece, și nici acțiune *clastogenă* pe baza testului aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* și a testului aberațiilor cromozomiale în măduva osoasă de șobolan *in vivo*.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Injectie subcutanată

Thorinane nu trebuie amestecat cu alte injecții sau perfuzii.

Injectie intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

2 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% 8 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul 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 roșie.

Ambalaje cu 2 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatriceal (la cel puțin 5 cm de acesta).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de aplicare a injecției cu Thorinane

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

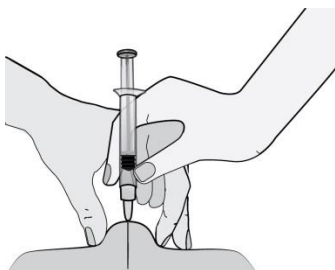


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injectiei.
- 8) Scoateți acul trăgând-ul drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. 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/1/16/1131/007

EU/1/16/1131/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thorinane 10000 UI (100 mg) în 1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare seringă preumplută conține enoxaparină sodică 10000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 100 mg) în apă pentru preparate injectabile 1,0 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thorinane este indicat la adulți pentru:

- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, în special la cei cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice sau generale inclusiv intervenții pentru neoplasm.
- Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții cu afecțiuni medicale acute (cum sunt insuficiență cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau afecțiuni reumatice) și cu mobilitate scăzută, care au risc crescut de tromboembolie venoasă.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu risc moderat și crescut, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale

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

- La pacienții cu risc moderat de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 2000 UI (20 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată (s.c.). Inițierea preoperatorie (cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală) a administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) s-a dovedit eficientă și sigură în intervențiile chirurgicale cu risc moderat.
La pacienții cu risc moderat, tratamentul cu enoxaparină sodică trebuie menținut o perioadă minimă de 7-10 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Profilaxia trebuie continuată până când pacientul nu mai are mobilitatea redusă semnificativ.
- La pacienții cu risc crescut de tromboembolie, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată prin injecție s.c., de preferat inițiată cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă este necesară inițierea administrării profilactice a enoxaparinei sodice mai devreme de 12 ore preoperator (de exemplu un pacient cu risc crescut în așteptarea unei intervenții chirurgicale ortopedice temporizate), ultima injecție trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de intervenția chirurgicală, iar administrarea trebuie reluată la 12 ore după intervenția chirurgicală.
 - La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - La pacienții cu risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV), la care se efectuează o intervenție chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 4 săptămâni.

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

Doza recomandată de enoxaparină sodică este de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, administrată în injecție s.c..

Tratamentul cu enoxaparină sodică se prescrie timp de cel puțin 6 până la 14 zile, indiferent de gradul de recuperare (de exemplu a mobilității). Nu s-a stabilit beneficiul unei durate a tratamentului mai mari de 14 zile.

Tratamentul TVP și EP

Enoxaparina sodică poate fi administrată s.c. fie sub formă de o injecție pe zi a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), fie sub formă de două injecții 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 și 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 pacienții fără complicații, cu risc scăzut de reapariție a TEV. Schema de tratament cu doza de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi trebuie utilizată la toți ceilalți pacienți, cum sunt pacienții 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 inițiată atunci când este adecvat (vezi „Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale”, de la sfârșitul pct. 4.2).

Prevenția formării de trombi în timpul hemodializei

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) enoxaparină sodică.

La pacienții 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 ședinței de dializă. Efectul acestei doze este, de obicei, suficient pentru o ședință cu durată de 4 ore; cu toate acestea, dacă se identifică inele de fibrină, de exemplu după o ședință 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 pacienții care utilizează enoxaparina sodică pentru profilaxie sau tratament și în timpul ședințelor de hemodializă.

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

- Pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, doza recomandată de enoxaparină sodică este de 100 UI/kg (1 mg/kg) la interval de 12 ore, în injecție subcutanată administrată în asocieră cu tratamentul antiagregant plachetar. Tratamentul trebuie menținut timp de minimum 2 zile și continuat până la stabilizarea clinică. Durata recomandată a tratamentului este de 2 până la 8 zile.
Administrarea de acid acetilsalicilic este recomandată pentru toți pacienții care nu au contraindicații, în doză inițială de încărcare, administrată oral, de 150 mg-300 mg (la pacienți care nu au utilizat anterior acid acetilsalicilic) și în doză de întreținere 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 excepția 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 asocieră cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază 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 pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2) și se impun măsuri de precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă

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

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

Indicație	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul STEMI acut (pacienți 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. și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore
Tratamentul STEMI acut (pacienți cu vârsta peste 75 ani)	Fără bolus i.v. inițial, 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., și ulterior 100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., la interval de 24 ore

Ajustările recomandate pentru doze nu se aplică indicației în hemodializă.

- Insuficiență renală moderată și ușoară

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

Mod de administrare

Thorinane nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul anginei pectorale instabile și al NSTEMI, enoxaparina sodică trebuie administrată în injecție s.c.

- Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus unic injectat i.v., urmat imediat de o injecție s.c.
- Pentru prevenția trombozei în circulația 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.:

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

Atunci când se utilizează seringi preumplute, nu se elimină 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 greutății corporale a pacientului, se utilizează seringile preumplute gradate pentru a obține volumul necesar prin aruncarea excesului înainte de injectare. Vă rugăm să rețineți că în anumite cazuri nu este posibil să obțineți o doză exactă, din cauza gradațiilor seringii și, în astfel de situații, volumul va fi rotunjit până la cea mai apropiată gradație.

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

Întreaga lungime a acului trebuie introdusă vertical în pliul cutanat, prins cu blândețe între degetul mare și degetul arătător. Nu trebuie dat drumul pliului cutanat înainte de finalizarea injecției. A nu se freca locul de injectare după administrare.

Atenționare pentru seringile preumplute prevăzute cu un sistem automat de siguranță: sistemul de siguranță este declanșat la sfârșitul injecției (vezi instrucțiunile de la pct. 6.6).

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

- Injecția i.v. (bolus) (numai pentru indicația în STEMI acut):

Pentru STEMI acut, tratamentul trebuie inițiat cu un bolus i.v. unic, urmat imediat de o injecție s.c. Pentru injecția i.v., se pot utiliza fie flaconul multidoză, fie seringă 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 soluție de clorură de sodiu sau soluție de glucoză înainte de și după administrarea bolusului i.v. de enoxaparină sodică, pentru a curăța portul de medicament. Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză (5%).

- Bolus inițial a 3000 UI (30 mg)

Pentru bolusul inițial a 3000 UI (30 mg), utilizând o seringă preumplută gradată cu enoxaparină sodică, se elimină volumul în exces, 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 balonașului

La pacienții tratați 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 balonașului.

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 obține o soluție 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 soluții obișnuite de clorură de sodiu (0,9%), fie a unei soluții de glucoză 5%), după cum urmează:

Se extrag cu o seringă 30 ml din punga de perfuzie și se aruncă lichidul. Se injectează tot conținutul unei seringi preumplute a 6000 UI (60 mg) enoxaparină sodică în cei 20 ml rămași în punga de perfuzie. Se amestecă cu grijă conținutul pungii. Se extrage volumul necesar de soluție 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 soluției diluate (ml) = greutatea pacientului (kg) x 0,1] sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care trebuie injectat prin linia i.v. după ce diluarea a fost finalizată, cu o concentrație 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 concentrație finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)
[Kg]	UI	[mg]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized 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 menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții 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 și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)*

La pacienții 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 informațiile de prescriere ale AOAD.

La pacienții 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 puncție lombară

Dacă medicul decide să administreze medicamente anticoagulante în contextul anesteziei/analgeziei epidurale sau rahianesteziei/rahianalgeziei sau al puncției lombare, se recomandă monitorizarea neurologică atentă, din cauza riscului de apariție a hematoamelor intrarahidiene (vezi pct. 4.4).

- La doze utilizate pentru profilaxie

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 12 ore, între ultima injecție cu enoxaparină sodică administrată în doze profilactice și introducerea acului sau cateterului.

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 12 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 24 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

Inițierea 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 puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

Pentru tehnicile de administrare continuă, trebuie respectat un interval similar, de cel puțin 24 ore, înainte de îndepărtarea cateterului.

La pacienții cu un clearance al creatininei de 15-30 ml/min, trebuie luată în considerare dublarea intervalului de timp până la cel puțin 48 ore, între efectuarea puncției/introducerea sau îndepărtarea cateterului și administrarea de enoxaparină sodică.

La pacienții tratați 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 activității anti-Xa sunt încă detectabile în aceste momente temporale, iar aceste prelungiri ale intervalului de timp nu garantează că va fi evitată apariția hematomului intrarahidian.

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor, luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la enoxaparină sodică, heparină sau la derivații acesteia, inclusiv heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de trombocitopenie mediata imun, indusă de heparine (TIH), în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și pct. 4.4);
- Hemoragie activă semnificativă clinic și afecțiuni cu risc crescut de hemoragie, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent, ulcer gastro-intestinal, prezența neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare, intervenție chirurgicală recentă la nivel cerebral, spinal sau ocular, varice esofagiene diagnosticate sau suspectate, malformații 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă diferențe în privința procesului de fabricație, greutatei moleculare, activității anti-Xa și anti-IIa specifice, unităților, dozelor și eficacității și siguranței clinice. Aceasta determină diferențe între farmacocinetică și acțiunile biologice asociate (de exemplu activitatea anti-trombinică și interacțiunile plachetare). De aceea, sunt necesare atenție specială și respectarea instrucțiunilor de utilizare specifice fiecărui medicament.

- *Istoric de TIH (>100 zile)*

Utilizarea de enoxaparină sodică este contraindicată la pacienții cu antecedente de TIH mediată imun în ultimele 100 zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi pct. 4.3). Anticorpii circulanți pot persista mai mulți ani.

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu antecedente (>100 zile) de trombocitopenie indusă de heparine, fără anticorpi circulanți. Decizia de a se administra enoxaparina sodică într-un astfel de caz trebuie luată numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor și după evaluarea tratamentelor alternative care nu conțin heparine (de exemplu danaparoid sodic sau lepirudin).

- *Supravegherea numărului de trombocite*

Riscul de TIH mediată de anticorpi există și în cazul LMWH. Dacă, în timpul tratamentului, trombocitopenia apare, de obicei, între a 5-a și a 21-a zi de la începerea tratamentului cu enoxaparină sodică.

Riscul de TIH este mai mare la pacienți după intervenții chirurgicale și, mai ales, după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu cancer.

În consecință, se recomandă determinarea numărului de trombocite înainte de inițierea terapiei cu enoxaparină sodică și, ulterior, în mod regulat în timpul tratamentului.

Dacă există simptome clinice sugestive pentru TIH (orice episod nou de tromboembolie arterială și/sau venoasă, orice leziune cutanată dureroasă la locul injectării, orice reacții alergice sau anafilactoidice în timpul tratamentului), trebuie determinat numărul de trombocite. Pacienții trebuie să cunoască faptul că pot apărea aceste simptome și, 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 inițială), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu enoxaparină sodică și pacientul trebuie trecut la un tratament anticoagulant alternativ, care nu conține heparine.

- *Hemoragie*

Similar altor anticoagulante, pot să apară sângerări în orice teritoriu. Dacă apare o sângerare, trebuie investigată originea hemoragiei și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Enoxaparină sodică, similar altor tratamente anticoagulante, trebuie utilizată cu prudență în situațiile clinice cu potențial crescut de sângerare, cum sunt:

- tulburări de hemostază,
- antecedente de ulcer peptic,
- accident vascular cerebral ischemic recent,
- hipertensiune arterială severă,
- retinopatie diabetică recentă,
- intervenție 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 influențează semnificativ timpul de sângerare și rezultatele testelor de coagulare sanguină generale, nici nu afectează agregarea plachetară sau legarea fibrinogenului de trombocite.

La doze mai mari, poate apărea creșterea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) și ale timpului de coagulare activată (ACT). Creșterea valorilor aPTT și ACT nu este corelată liniar cu

creșterea activității antitrombotice a enoxaparinei sodice și, prin urmare, acestea nu sunt adecvate și nu sunt fiabile pentru monitorizarea activității enoxaparinei sodice.

- *Rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară*

Nu trebuie efectuate rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară în decurs de 24 ore de la administrarea de enoxaparină sodică în doze terapeutice (vezi și pct. 4.3).

Au fost raportate cazuri de hematoame intrarahidiene în cazul utilizării enoxaparinei sodice concomitent cu proceduri de rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție 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 apariție 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 puncției epidurale sau spinale traumatice sau repetate, sau la pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale spinale sau cu diformități spinale.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea enoxaparinei sodice concomitent cu anestezia/analgezia epidurală sau rahianestezia/rahianalgezia sau cu puncția spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al enoxaparinei sodice (vezi pct. 5.2). Introducerea și scoaterea cateterului epidural sau puncția lombară se efectuează, cel mai bine, atunci când efectul anticoagulant al enoxaparinei sodice este mic; cu toate acestea, nu se cunoaște perioada de timp exactă pentru a se atinge la pacienți un efect anticoagulant suficient de scăzut. La pacienții 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 puncției lombare, trebuie aplicată o supraveghere frecventă, pentru a depista orice semne sau simptome de afectare neurologică, cum sunt durere lombară, deficite senzitive și motorii (amorteală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare), tulburări de motilitate intestinală și/sau vezicală. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat oricare dintre semnele sau simptomele enumerate mai sus. Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom spinal, trebuie diagnosticat urgent și inițiat 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 LMVH, a fost raportată apariția necrozei cutanate și 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 și STEMI acut, trebuie respectate cu strictețe intervalele recomandate între dozele injectabile de enoxaparină sodică. Este important să se obțină hemostaza la locul de puncție 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 infecțioasă acută*

La pacienții cu endocardită infecțioasă 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 și riscurilor.

- *Proteze valvulare cardiace*

Utilizarea enoxaparinei sodice nu a fost studiată în mod adecvat în cazul tromboprofilaxiei la pacienții cu proteze valvulare cardiace. S-au raportat cazuri izolate de tromboză valvulară cardiacă la pacienți cu proteze valvulare cardiace tratați cu enoxaparină sodică pentru tromboprofilaxie. Factorii implicați, inclusiv afecțiunea preexistentă și datele clinice insuficiente limitează evaluarea acestor cazuri. În unele dintre aceste cazuri au fost implicate femei gravide, la care tromboza a determinat decesul mamei și 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 și al fătului. După punerea pe piață, 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 tendință de creștere a apariției sângerărilor în cazul intervalului de doze administrate în scop profilactic. Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta de optzeci de ani și peste) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice în cazul unei valului de doze administrate în scop terapeutic. Se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare scăderea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani, tratați pentru STEMi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

- *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, crește expunerea la enoxaparină sodică, ceea ce crește riscul de sângerare. La acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă și poate fi luată în considerare monitorizarea biologică prin determinarea activității anti-Xa (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei cuprins între 15-30 ml/min), din cauză că expunerea la enoxaparina sodică este semnificativ crescută, se recomandă ajustarea dozei în cazul intervalelor de doze terapeutice și profilactice (vezi pct. 4.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei cuprins între 30-50 ml/min) și ușoară (clearance al creatininei cuprins între 50-80 ml/min).

- *Insuficiență hepatică*

Enoxaparina sodică trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza unui potențial crescut de sângerare. La pacienții cu ciroză hepatică, ajustarea dozei bazată pe monitorizarea valorilor anti-Xa nu este fiabilă și nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

- *Greutate corporală mică*

La femeile cu greutate mică (<45 kg) și la bărbații cu greutate mică (<57 kg), s-a observat o creștere a expunerii la enoxaparină sodică în cazul dozelor administrate în scop profilactic (neajustate în funcție de greutate), ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, la acești pacienți, se recomandă supraveghere clinică atentă (vezi pct. 5.2).

- *Pacienți cu obezitate*

Pacienții cu obezitate au un risc mai mare de tromboembolie. Siguranța și eficacitatea dozelor profilactice la pacienții cu obezitate (IMC >30 kg/m²) nu au fost complet stabilite și nu există un consens în ceea ce privește ajustarea dozei. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie.

- *Hiperkaliemie*

Heparinele pot suprima secreția suprarenaliană de aldosteron, ceea ce duce la hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă, la cei tratați cu medicamente cunoscute a crește valorile potasiului (vezi pct. 4.5). Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în mod regulat, în special la pacienții cu risc.

- *Trasabilitate*

LMWH sunt medicamente biologice. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea LMWH, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să înregistreze în fișa pacientului denumirea comercială și seria medicamentului administrat.

Conținutul de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrație concomitentă nerecomandată:

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

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

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

Administrație concomitentă cu prudență:

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

- *Alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt:*

- Inhibitori ai agregării plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic utilizat în doză antiagregantă plachetară (cardioprotecție), clopidogrel, ticlopidină și antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa indicați în sindromul coronarian acut, din cauza riscului de sângerare,
- Dextran 40,
- Glucocorticoizi administrați sistemic.

- *Medicamente care cresc valorile potasiului:*

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile la animale nu au evidențiat 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 tratate cu enoxaparină sodică trebuie monitorizate cu atenție pentru apariția de manifestări de sângerare sau anticoagulare pronunțată și 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 excepția celui observat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă enoxaparina nemodificată se excretă în lapte. La femelele de șobolan în lactație, trecerea enoxaparinei sau a metabolizilor săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. Thorinane poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparina sodică și fertilitatea. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enoxaparina sodică nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enoxaparina sodică a fost evaluată la peste 15000 pacienți care au fost tratați cu enoxaparină sodică în cadrul studiilor clinice. Acest număr a inclus 1776 pacienți cu risc de complicații tromboembolice, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale ortopedice sau abdominale, 1169 pacienți cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute, cărora li s-a efectuat profilaxia trombozei venoase profunde, 557 pacienți pentru tratamentul TVP, cu sau fără EP, 1578 pacienți pentru tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără undă Q și 10176 pacienți pentru tratamentul STEMI acut.

Schema de tratament cu enoxaparină sodică, administrată în cadrul acestor studii clinice, variază în funcție de indicații. Pentru profilaxia trombozei venoase profunde după intervenții chirurgicale sau la pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni 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, pacienții cărora li se administra enoxaparină sodică au fost tratați 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 și 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, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hemoragia, trombocitopenia și trombocitoza (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și cele raportate din experiența după punerea pe piață (* indică reacții din experiența după punerea pe piață) sunt detaliate mai jos.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și 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: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

- Foarte frecvente: creștere a valorilor enzimelor hepatice (în special ale transaminazelor >3 ori limita superioară a valorilor normale)
- Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare*
- Rare: leziuni colestactice hepatice*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: urticarie, prurit, eritem
- Mai puțin 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 și dureroase).
Noduli* la nivelul locului de injectare (noduli inflamatori, care nu erau incluziuni chistice de enoxaparină).
Se remit după câteva zile și nu trebuie să determine întreruperea tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Rare: osteoporoză* după tratamentul de lungă durată (mai lung de 3 luni).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Frecvente: hematom la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, alte reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt edem, hemoragie, hipersensibilitate, inflamație, noduli, durere sau reacții)
- Mai puțin frecvente: iritație locală, necroză cutanată la nivelul locului de injectare.

Investigații diagnostice

- Rare: hiperkaliemie* (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragii

Acestea au inclus hemoragii majore, raportate la cel mult 4,2% din pacienți (pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale). Unele dintre aceste cazuri au fost letale. La pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, complicațiile 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 unități de sânge. Hemoragiile retroperitoneală și intracraniană au fost considerate întotdeauna majore.

Similar altor anticoagulante, hemoragia poate să apară în prezența factorilor de risc asociați, cum sunt: leziuni de organ care predispun la sângerare, proceduri invazive sau utilizarea în asociere cu medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a	<i>Foarte frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Rare:</i> Hemoragie retroperitoneală	<i>Frecvente:</i> Hemoragie^a <i>Mai puțin frecvente:</i> Hemoragie intracraniană, Hemoragie retroperitoneală

^a: cum sunt hematom, echimoze altele decât cele de la locul de injectare, hematom post-traumatic, hematurie, epistaxis și hemoragie gastro-intestinală.

Trombocitopenie și trombocitoză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Profilaxia la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale	Profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale	Tratamentul pacienților cu TVP, cu sau fără EP	Tratamentul pacienților cu angină pectorală instabilă și IM fără undă Q	Tratamentul pacienților cu STEMI acut
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^b <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Foarte frecvente:</i> Trombocitoză^b <i>Frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^b Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imuno-alergică

^b: Creșterea numărului de trombocite > 400000/l

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea enoxaparinei sodice la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic:

Administrarea medicamentului care conține conservantul alcool benzilic la nou-născuți a fost asociată cu apariția „sindromului de gasping” letal (vezi pct. 4.3).

Alcoolul benzilic poate, de asemenea, provoca reacții toxice și reacții anafilactoide la sugari și copii sub 3 ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul accidental cu enoxaparină sodică după administrare intravenoasă, extracorporală sau subcutanată poate provoca complicații hemoragice. După administrarea orală chiar și a dozelor mari, este puțin 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 și cu doze mari de protamină, activitatea anti-Xa a enoxaparinei sodice nu este niciodată complet neutralizată (maximum aproximativ 60%) (vezi informațiile de prescriere pentru sărurile de protamină).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Thorinane 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 (LMWH), cu o greutate moleculară medie de aproximativ 4500 daltoni, în care acțiunile antitrombotice și anticoagulante ale heparinei standard au fost disociate. Medicamentul este o sare de sodiu.

În sisteme *in vitro* purificate, enoxaparina sodică are o activitate anti-Xa mare (aproximativ 100 UI/mg) și 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 identificate proprietăți suplimentare ale enoxaparinei, anti-trombotice și anti-inflamatorii, atât la subiecți sănătoși și pacienți, cât și la modele non-clinice. Acestea includ inhibarea dependenței de AT III a altor factori de coagulare, cum este factorul VIIa, inducerea eliberării de factor inhibitor al căii tisulare (FICT), precum și reducerea eliberării factorului von Willebrand (FvW) din endoteliul vascular în circulația sanguină. Se știe că acești factori contribuie la efectul antitrombotic global al enoxaparinei sodice.

Atunci când este utilizată ca tratament profilactic, enoxaparina sodică nu influențează 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 și siguranță clinică

Prevenția bolii tromboembolice venoase asociată cu intervenții chirurgicale

- Profilaxie prelungită a TEV după intervenții chirurgicale ortopedice

Într-un studiu dublu-orb, cu profilaxie prelungită la pacienții la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare a șoldului, 179 pacienți fără boală tromboembolică venoasă, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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). Incidența TVP în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparina sodică, comparativ cu placebo, și 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	Placebo
--	--------------------	---------

	4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	o dată pe zi s.c. n (%)
Toți pacienții tratați 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 față de placebo = 0,008		
[#] valoarea p față de placebo = 0,537		

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 262 pacienți fără boală TEV, cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală de protezare de șold, tratați inițial, în timpul spitalizării, cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) administrată s.c., au fost randomizați 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, incidența TEV în timpul perioadei de profilaxie prelungită a fost semnificativ mai mică pentru enoxaparină sodică, comparativ cu placebo, pentru ambele valori totale ale TEV [enoxaparină sodică 21 (16%) față de placebo 45 (34,4%); p=0,001] și TVP proximale [enoxaparină sodică 8 (6,1%) față de placebo 28 (21,4%); p<0,001]. Nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește sângerările majore între grupul cu enoxaparină sodică și grupul cu placebo.

- **Profilaxie prelungită pentru TVP după intervenție chirurgicală pentru neoplasm**

Un studiu multicentric, dublu-orb, a comparat schema de tratament profilactic cu enoxaparină sodică cu durată de 4 săptămâni, cu cea cu durată de o săptămână, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la 332 pacienți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală electivă abdominală sau pelvină pentru neoplasm. Pacienții au fost tratați cu enoxaparină sodică (4000 UI (40 mg) s.c.) zilnic, timp de 6 până la 10 zile, iar ulterior au fost randomizați pentru a li se administra fie enoxaparină sodică, fie placebo, timp de încă 21 zile. Între zilele 25 și 31 sau mai devreme dacă au apărut simptome de tromboembolie venoasă, s-a efectuat venografie bilaterală. Pacienții au fost urmăritți timp de trei luni. Profilaxia cu enoxaparină sodică timp de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală abdominală sau pelvină pentru neoplasm a redus semnificativ incidența trombozei diagnosticate venografic, comparativ cu profilaxia cu enoxaparină sodică cu durată de o săptămână. Frecvența tromboemboliei venoase la sfârșitul fazei dublu-orb au fost de 12,0% (n=20) în grupul cu placebo și de 4,8% (n=8) în grupul cu enoxaparină sodică; p=0,02. Această diferență a persistat după trei luni [13,8% față de 5,5% (n=23 față de 9), p=0,01]. Nu au existat diferențe între frecvențele sângerărilor sau ale altor complicații în timpul perioadelor dublu-orb sau de urmărire.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienți cu afecțiuni medicale acute despre care se anticipează să determine limitarea mobilității

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele, enoxaparină 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 pacienții cu mobilitate sever restricționată din cauza unei afecțiuni medicale acute (definită ca parcurgerea unei distanțe mai mici de 10 metri, timp de ≤3 zile). Acest studiu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele III sau IV NYHA); insuficiență respiratorie acută sau insuficiență respiratorie cronică complicată și infecție acută sau reumatism articular acut; dacă s-a asociat cu cel puțin un factor de risc pentru TEV (vârsta ≥75 ani, cancer, TEV anterior, obezitate, vene varicoase, terapie hormonală și insuficiență cardiacă sau respiratorie cronică).

Au fost înrolați în studiu un total de 1102 pacienți, dintre care 1073 au fost tratați. Tratamentul a continuat timp 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., enoxaparină sodică a scăzut semnificativ incidența TEV, comparativ cu placebo. Datele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Enoxaparină sodică	Enoxaparină sodică 4000 UI	Placebo
--	---------------------------	-----------------------------------	----------------

	2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	(40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	n (%)
Toți pacienții tratați în timpul afecțiunii 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 și deces considerat a fi de etiologie tromboembolică			
* valoarea p față de placebo = 0,0002			

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

Tratamentul trombozei venoase profunde, cu sau fără embolie pulmonară

Într-un studiu multicentric, pe grupuri paralele, 900 pacienți cu TVP acută de membru inferior, cu sau fără EP, au fost randomizați 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 obține o valoare a aPTT de 55 până la 85 secunde). În cadrul studiului, au fost randomizați în total 900 pacienți și toți pacienții au fost tratați. De asemenea, toți pacienții au fost tratați cu warfarină sodică (doza ajustată în funcție de timpul de protrombină, pentru a obține o valoare a INR de 2,0 până la 3,0), în decurs de 72 ore de la inițierea enoxaparinei sodice sau a terapiei cu heparină standard și continuând timp de 90 zile. Enoxaparina sodică sau terapia cu heparină standard au fost administrate timp de minimum 5 zile, până când s-a obținut valoarea INR țintă pentru warfarina sodică. Ambele scheme de tratament cu enoxaparină sodică au fost echivalente cu terapia cu heparină standard în ceea ce privește reducerea riscului de tromboembolie venoasă recurentă (TVP și/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 funcție de aPTT n (%)
Toți pacienții cu TVP tratați, 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 și/sau EP)			
*Intervalele de încredere 95% pentru diferențele în funcție de tratament pentru TEV totale au fost:			
- enoxaparina sodică o dată pe zi, față de heparină (-3,0 până la 3,5)			
- enoxaparina sodică la interval de 12 ore, față 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 și, respectiv, de 2,1% în grupul cu heparină.

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

Într-un studiu multicentric mare, 3171 pacienți înrolați în faza acută a anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără undă Q au fost randomizați 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 nefracționată administrată i.v., ajustând doza în funcție de aPTT. A fost necesar ca pacienții să fie tratați în spital minimum 2 zile și maximum 8 zile, până la stabilizarea din punct de vedere clinic, procedura de revascularizare sau externare. A fost necesar ca pacienții să fie urmăriți până la 30 zile. Comparativ cu heparina, enoxaparina sodică a redus semnificativ incidența compusă pentru angina pectorală, infarctul miocardic și deces, cu o scădere de 19,8 până la 16,6% (reducere a riscului relativ de 16,2%) în ziua 14. Această reducere a incidenței compuse s-a menținut după 30 zile (de la 23,3 la 19,8%; reducere a riscului relativ de 15%). Nu au existat diferențe 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 repartizați 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 nefracționată i.v., cu doze ajustate în funcție de aPTT, timp de 48 de ore. La toți pacienții s-a administrat, de asemenea, acid acetilsalicilic, timp de minimum 30 zile. Schema de administrare a enoxaparinei sodice a fost ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici cu vârsta de 75 ani și peste. Enoxaparina sodică s-a administrat s.c. până la externare sau timp de maximum 8 zile (oricare dintre cele două situații a intervenit prima).

La 4716 pacienți, s-au efectuat intervenții de angioplastie coronariană percutană sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în c.b. Prin urmare, pentru pacienții tratați 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 puțin de 8 ore umflarea balonașului, 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 balonașului.

Enoxaparina sodică, comparativ cu heparina nefracționată, a scăzut semnificativ incidența componentelor criteriului final principal de evaluare, o asociere între deces de orice cauză și re-infarct miocardic, apărute în primele 30 zile de la randomizare (9,9% în grupul cu enoxaparină sodică, comparativ cu 12,9% în grupul cu heparină nefracționată), 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 nefracționată ($p < 0,001$).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare a fost consecvent în subgrupurile cheie, inclusiv cele în funcție de vârstă, sex, localizarea infarctului, antecedente de diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic anterior, tipul de tratament fibrinolitic administrat și durata până la începerea tratamentului cu medicamentul de studiu.

A existat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu enoxaparină sodică, comparativ cu heparina nefracționată, la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție de angioplastie coronariană percutană în decurs de 30 zile de la randomizare (reducere cu 23% a riscului relativ) sau care au fost tratați medical (reducere cu 15% a riscului relativ, $p = 0,27$ pentru interacțiune).

Frecvența de apariție 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.

Incidența sângerărilor majore la 30 zile a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$) în grupul cu enoxaparină sodică (2,1%), față de grupul cu heparină (1,4%). A existat o incidență mai mare a hemoragiilor gastro-intestinale în grupul cu enoxaparină sodică (0,5%), comparativ cu grupul cu heparină (0,1%), în timp ce incidența hemoragiei intracraniene a fost similară în ambele grupuri (0,8% pentru enoxaparină sodică, față de 0,7% pentru heparină).

Efectul benefic al enoxaparinei sodice asupra criteriului final principal de evaluare, urmărit în timpul primelor 30 zile, s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire cu durată de 12 luni.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor din literatura de specialitate, administrarea enoxaparinei sodice în doză de 4000 UI (40 mg) la pacienții cu ciroză (clasele B-C Child-Pugh) pare a fi sigură și eficientă în prevenirea trombozei de venă portă. Trebuie reținut faptul că studiile din literatură pot avea unele limitări. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece acești pacienți au un potențial crescut de sângerare (vezi pct. 4.4) și nu au fost efectuate studii oficiale de determinare a dozei la pacienții cu ciroză (clasele A, B sau C Child-Pugh).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Parametrii farmacocinetici ai enoxaparinei sodice au fost studiați, în principal, în privința evoluției în timp a activității anti-Xa plasmatice și, de asemenea, a activității anti-IIa, la dozele din intervalul recomandat, după administrare s.c. unică sau repetată și după o administrare unică i.v. Determinarea cuantitativă a activităților farmacocinetice anti-Xa și anti-IIa au fost efectuate prin metode amidolitice validate.

Absorbție

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

Pot fi utilizate diferite doze și formulări și scheme de tratament.

Valoarea medie a activității plasmatice maxime anti-Xa se observă la 3 până la 5 ore după injectarea s.c. și atinge valori de aproximativ 0,2 anti-Xa UI/ml, 0,4 anti-Xa UI/ml, 1,0 anti-Xa UI/ml și 1,2 anti-Xa UI/ml după administrarea s.c. unică a unor doze de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg și, respectiv, 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg și 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 inițială a activității anti-Xa maxime de 1,16 UI/ml ($n=16$) și o expunere medie care corespunde la 88% din valorile la starea de echilibru. Starea de echilibru se obține în a doua zi de tratament.

La voluntari sănătoși, după administrarea s.c. repetată a unor scheme de tratament cu doze de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi și 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 și cu valori medii maxime și minime ale activității anti-Xa de aproximativ 1,2 și, respectiv, 0,52 UI/ml.

Volumul injectiei și concentrația dozei în intervalul 100-200 mg/ml nu influențează parametrii farmacocinetici la voluntarii sănătoși.

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie liniară în intervalele de doze recomandate.

Variabilitatea intraindividuală și 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 activității maxime anti-IIa se observă la aproximativ 3-4 ore după injectarea s.c. și atinge 0,13 UI/ml și 0,19 UI/ml după administrarea repetată a 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi și, respectiv, 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi.

Distribuție

Volumul de distribuție a activității anti-Xa a enoxaparinei sodice este de aproximativ 4,3 litri și este apropiat de volumul sanguin.

Metabolizare

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

Eliminare

Enoxaparina sodică este un medicament cu eliminare scăzută, cu o eliminare medie a activității anti-Xa plasmatice de 0,74 l/oră după o perfuzie i.v. a 150 UI/kg (1,5 mg/kg), cu durată de 5 ore. Eliminarea pare a fi monofazică, cu un timp de înjumătățire 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 excreția renală totală a fragmentelor active și inactive 40% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, profilul cinetic al enoxaparinei sodice nu este diferit la subiecții vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri, atunci când funcția renală este normală. Cu toate acestea, deoarece se cunoaște faptul că funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot prezenta o scădere a eliminării enoxaparinei sodice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu ciroză în stadiu avansat, tratați cu enoxaparină sodică în doză de 4000 UI (40 mg) o dată pe zi, o scădere a activității maxime anti-Xa a fost asociată cu o creștere a severității insuficienței hepatice (evaluată în funcție 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 pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

S-a observat o relație liniară între clearance-ul plasmatic al anti-Xa și clearance-ul creatininei la starea de echilibru, ceea ce indică o scădere a clearance-ului enoxaparinei sodice la pacienții cu funcție renală scăzută. Expunerea la activitatea anti-Xa, reprezentată de ASC, la starea de echilibru, este crescută marginal în insuficiența renală ușoară (clearance al creatininei în intervalul 50-80 ml/min) și 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 pacienții cu insuficiență 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 și 4.4).

Hemodializă

Farmacocinetica enoxaparinei sodice pare să fie similară cu cea din cadrul populației 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 față 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 sănătoși, cu obezitate (IMC 30-48 kg/m²), comparativ cu subiecții fără obezitate din grupul de control, în timp ce valoarea activității plasmatice maxime anti-Xa nu crește. La subiecții cu obezitate, există o eliminare mai mică ajustată în funcție de greutate în cazul administrării s.c.

Atunci când s-au administrat doze neajustate în funcție de greutate, s-a evidențiat 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) și cu 27% mai mare la băbații cu greutate mică (<57 kg), comparativ cu subiecții cu greutate normală din grupul de control (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între enoxaparina sodică și trombolitice, în cazul administrării lor concomitente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe lângă efectele anticoagulante ale enoxaparinei sodice, nu au fost evidențiate reacții adverse pentru doza de 15 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. timp de 13 săptămâni la șobolan și câine și pentru doza de 10 mg/kg și zi în studiile de toxicitate după administrarea s.c. și i.v. timp de 26 săptămâni la șobolan și maimuță.

Enoxaparina sodică nu a demonstrat acțiune mutagenă pe baza testelor efectuate *in vitro*, care au inclus testul Ames, testul de inducție mutagenă pe celule limfomatoase de șoarece, și nici acțiune *clastogenă* pe baza testului aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane *in vitro* și a testului aberațiilor cromozomiale în măduva osoasă de șobolan *in vivo*.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Injectie subcutanată

Thorinane nu trebuie amestecat cu alte injecții sau perfuzii.

Injectie intravenoasă (bolus) numai pentru indicația STEMI acut

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Seringă preumplută

2 ani

Medicament diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% 8 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție de 1,0 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.

Ambalaje cu 2 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE: SERINGI PREUMPLUTE

Cum vă puteți efectua singur o injecție cu Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatricial (la cel puțin 5 cm de acesta).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de aplicare a injecției cu Thorinane

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

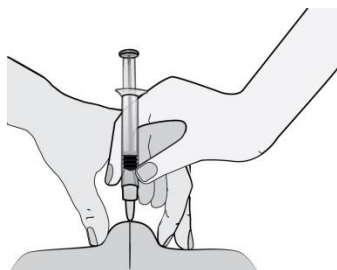


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injectiei.
- 8) Scoateți acul trăgând-ul drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. 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/1/16/1131/009

EU/1/16/1131/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15/09/2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIMINAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- 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
0000 Shenzhen
CHINA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRECIA

B. 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**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate 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 acestora publicate 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)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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 ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Ambalaje de 2 sau 10)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thorinane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,2 ml) conține enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIȚII 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 ȘI 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/1/16/1131/001
EU/1/16/1131/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRĂȚILE

Thorinane 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 AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thorinane injecție 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. și extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Ambalaje de 2 sau 10)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thorinane 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,4 ml) conține enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosință..
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIȚII 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 ȘI 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/1/16/1131/003
EU/1/16/1131/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Thorinane 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 AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thorinane injecție 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. și extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Ambalaje de 2 sau 10)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thorinane 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,6 ml) conține enoxaparină sodică 6000 UI (60 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIȚII 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 ȘI 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/1/16/1131/005
EU/1/16/1131/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Thorinane 6000 UI (60 mg)/0,5 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thorinane injecție 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. și extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Ambalaje de 2 sau 10)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thorinane 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,8 ml) conține enoxaparină sodică 8000 UI (80 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIȚII 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 ȘI 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/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Thorinane 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 AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thorinane injecție 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. și extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (Ambalaje de 2 sau 10)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thorinane 10000 UI (100 mg)/1,0 ml soluție injectabilă
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută (1 ml) conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai de unică folosință..
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, subcutanată
Utilizare extracorporală (în circuitul de dializă)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

9. CONDIȚII 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 ȘI 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/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Thorinane 10000 UI (100 mg/1.0 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 AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thorinane injecție 10000 UI (100 mg)/1,0 ml soluție injectabilă
enoxaparină
administrare s.c., i.v. și extracorporală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Thorinane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă enoxaparină sodică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thorinane
3. Cum se utilizează Thorinane
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thorinane
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează

Thorinane conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

Thorinane acționează pe două căi:

- 1) Previne creșterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă și le împiedică să vă facă rău.
- 2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Thorinane poate fi utilizat pentru:

- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:
 - Înainte și după o intervenție chirurgicală
 - Când aveți o boală acută și vă confrunțați cu o perioadă de mobilitate limitată
 - Când aveți angină pectorală instabilă (o afecțiune 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 știți înainte să utilizați Thorinane

Nu utilizați Thorinane

- Dacă sunteți alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice includ: erupție trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Dacă sunteți alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă ați avut o reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacție este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveți anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângerați abundent sau aveți o afecțiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizați Thorinane pentru a trata cheagurile de sânge din organism și urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncție lombară în decurs de 24 ore.

Atenționări și precauții

Thorinane nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați Thorinane, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată o reacție la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncție lombară (vezi Intervenții chirurgicale și anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Thorinane și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- ați avut recent un accident vascular cerebral
- aveți tensiune arterială mare
- aveți diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- ați avut recent o intervenție chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteți vârstnic (peste 65 ani), și, în mod special, dacă aveți vârsta peste 75 ani
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți greutatea prea mică sau prea mare
- aveți valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizați în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeți utilizarea acestui medicament și în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) și concentrația potasiului în sânge.

Thorinane împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

- Warfarină – utilizată pentru subțierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut și ca AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi și pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecție cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge

- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii și umflăturilor din artrită și alte afecțiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide și a altor afecțiuni
- Medicamente care cresc concentrația 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 puncție spinală sau intervenție chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Thorinane. Vezi „Nu utilizați Thorinane”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice problemă cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă și aveți o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveți un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Thorinane nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se recomandă ca denumirea comercială și seria medicamentului pe care îl utilizați să fie înregistrate de către medicul dumneavoastră.

Thorinane conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Thorinane

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament

- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Thorinane, așa cum trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externați, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de Thorinane și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- Thorinane se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Thorinane se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- Thorinane poate fi introdus în tubul care pătrâneste corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați Thorinane în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât Thorinane să vă administreze. Cantitatea va depinde de motivul pentru care este utilizat.

- Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Thorinane.

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 în fiecare 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 utilizați Thorinane.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:

❖ *Intervenții chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecțiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltați un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, prima injecție vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.
- Dacă aveți mobilitatea restricționată din cauza unei afecțiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

Thorinane 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 Thorinane care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră și de tipul de infarct miocardic pe care l-ați 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) Thorinane, sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra Thorinane sub formă de injecție sub piele (injecție 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți 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 Thorinane care vă va fi administrată la primele două injecții este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

La pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcție de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Thorinane, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Thorinane înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție 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.

- Thorinane este introdus în tubul care părăsește corpul (linia arterială), la începutul ședinței de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o ședință cu durată 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 Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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-injecție cu Thorinane

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



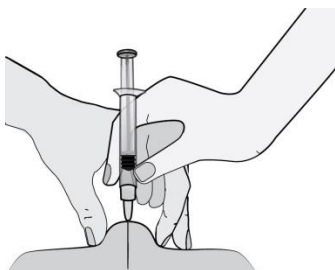
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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.**

Medicamentul nu mai este autorizat

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu țecăa protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să opriți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Thorinane*
Opriți administrarea antagonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să începeți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea Thorinane. Începeți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-ați fi efectuat injecția următoare, apoi continuați în mod obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă la Thorinane*

Opriti administrarea anticoagulantului oral cu actiune directa. Nu incepeti administrarea Thorinane inainte de a trece 12 ore de la ultima doza de anticoagulant cu actiune directa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Thorinane nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult Thorinane decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin Thorinane, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental Thorinane, mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați Thorinane

Dacă uitați să vă administrați o doză, administrați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ținerea unui jurnal vă va ajuta să vă asigurați că nu omiteți o doză.

Dacă încetați să utilizați Thorinane

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuați să vă administrați injecțiile cu Thorinane până când medicul decide să le opriți. Dacă opriți administrarea, puteți face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), Thorinane poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viața. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveți orice eveniment de sângerare care nu trece singur sau dacă aveți semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunțată, oboseală, paloare, amețeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresați-vă imediat unui medic.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriti utilizarea Thorinane și adresați-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultăți la respirație, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- Dacă aveți orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
 - durere sub formă de crampe, roșeață, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
 - senzație de lipsă de aer, durere toracică, leșin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveți o erupție dureroasă, cu pete de culoare roșu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuați o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare.
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vă apar vânătăi cu mai multă ușurință decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoțită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Thorinane.
- Erupții trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime și roșeață pe piele.
- Apariția de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puțin 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.
- Senzație dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveți o sângerare în stomac.
- Leziuni mari pe piele, de culoare roșie, cu forme neregulate, însoțite sau nu de vezicule.
- Iritație pe piele (iritație locală).
- Observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Aceasta poate fi o problemă cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Reacție alergică severă. Semnele pot include: o erupție trecătoare pe piele, probleme la înghițire sau la respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Creștere 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.
- Creștere a numărului de eozinofile din sânge. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecțiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzație de furnicături, amorțeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncție spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteți controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thorinane

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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, soluția trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Thorinane sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thorinane

- Substanța activă este enoxaparină sodică.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 100 mg.

Fiecare seringă preumplută de 0,2 ml conține enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg).

- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Thorinane și conținutul ambalajului

0,2 ml soluție într-un cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, gradată, de tip I cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorobutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră.

Disponibil în ambalaje de 2 sau 10 seringi preumplute.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

Fabricantul

National and Kapodistrian University of Athens,

Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,

Atena, Attiki 15771

Grecia

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Thorinane 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă enoxaparină sodică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thorinane
3. Cum se utilizează Thorinane
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thorinane
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează

Thorinane conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

Thorinane acționează pe două căi:

- 1) Previne creșterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă și le împiedică să vă facă rău.
- 2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Thorinane poate fi utilizat pentru:

- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:
 - Înainte și după o intervenție chirurgicală
 - Când aveți o boală acută și vă confrunțați cu o perioadă de mobilitate limitată
 - Când aveți angină pectorală instabilă (o afecțiune 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 știți înainte să utilizați Thorinane

Nu utilizați Thorinane

- Dacă sunteți alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice includ: erupție trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Dacă sunteți alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă ați avut o reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacție este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveți anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângerați abundent sau aveți o afecțiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizați Thorinane pentru a trata cheagurile de sânge din organism și urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncție lombară în decurs de 24 ore.

Atenționări și precauții

Thorinane nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați Thorinane, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată o reacție la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncție lombară (vezi Intervenții chirurgicale și anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Thorinane și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- ați avut recent un accident vascular cerebral
- aveți tensiune arterială mare
- aveți diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- ați avut recent o intervenție chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteți vârstnic (peste 65 ani), și, în mod special, dacă aveți vârsta peste 75 ani
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți greutatea prea mică sau prea mare
- aveți valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizați în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeți utilizarea acestui medicament și în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) și concentrația potasiului în sânge.

Thorinane împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

- Warfarină – utilizată pentru subțierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut și ca AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi și pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecție cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge

- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii și umflăturilor din artrită și alte afecțiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide și a altor afecțiuni
- Medicamente care cresc concentrația 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 puncție spinală sau intervenție chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Thorinane. Vezi „Nu utilizați Thorinane”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice problemă cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă și aveți o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveți un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Thorinane nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se recomandă ca denumirea comercială și seria medicamentului pe care îl utilizați să fie înregistrate de către medicul dumneavoastră.

Thorinane conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Thorinane

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament

- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Thorinane, așa cum trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externați, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de Thorinane și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- Thorinane se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Thorinane se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- Thorinane poate fi introdus în tubul care părăsește corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați Thorinane în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât Thorinane să vă administreze. Cantitatea va depinde de motivul pentru care este utilizat.

- Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Thorinane.

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 în fiecare 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 utilizați Thorinane.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:

❖ *Intervenții chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecțiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltați un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, prima injecție vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.
- Dacă aveți mobilitatea restricționată din cauza unei afecțiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

Thorinane 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 Thorinane care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră și de tipul de infarct miocardic pe care l-ați 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) Thorinane, sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra Thorinane sub formă de injecție sub piele (injecție 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți 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 Thorinane care vă va fi administrată la primele două injecții este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

La pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcție de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Thorinane, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Thorinane înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție 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.

- Thorinane este introdus în tubul care părăsește corpul (linia arterială), la începutul ședinței de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o ședință cu durată 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 Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatricial (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injecție cu Thorinane

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



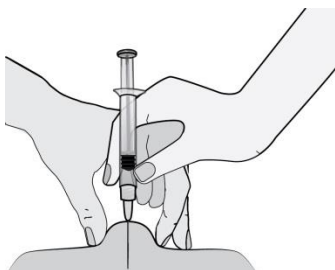
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

Medicamentul nu mai este autorizat

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu țecăa protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să opriți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Thorinane*
Opriți administrarea antagonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să începeți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea Thorinane. Începeți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-ați fi efectuat injecția următoare, apoi continuați în mod obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă la Thorinane*

Opriti administrarea anticoagulantului oral cu actiune directa. Nu incepeti administrarea Thorinane inainte de a trece 12 ore de la ultima doza de anticoagulant cu actiune directa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Thorinane nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult Thorinane decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin Thorinane, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental Thorinane, mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați Thorinane

Dacă uitați să vă administrați o doză, administrați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ținerea unui jurnal vă va ajuta să vă asigurați că nu omiteți o doză.

Dacă încetați să utilizați Thorinane

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuați să vă administrați injecțiile cu Thorinane până când medicul decide să le opriți. Dacă opriți administrarea, puteți face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), Thorinane poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viața. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveți orice eveniment de sângerare care nu trece singur sau dacă aveți semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunțată, oboseală, paloare, amețeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresați-vă imediat unui medic.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriti utilizarea Thorinane și adresați-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultăți la respirație, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- Dacă aveți orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
 - durere sub formă de crampe, roșeață, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
 - senzație de lipsă de aer, durere toracică, leșin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveți o erupție dureroasă, cu pete de culoare roșu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuați o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare.
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vă apar vânătăi cu mai multă ușurință decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoțită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Thorinane.
- Erupții trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime și roșeață pe piele.
- Apariția de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puțin 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.
- Senzație dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveți o sângerare în stomac.
- Leziuni mari pe piele, de culoare roșie, cu forme neregulate, însoțite sau nu de vezicule.
- Iritație pe piele (iritație locală).
- Observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Aceasta poate fi o problemă cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Reacție alergică severă. Semnele pot include: o erupție trecătoare pe piele, probleme la înghițire sau la respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Creștere 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.
- Creștere a numărului de eozinofile din sânge. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecțiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzație de furnicături, amorțeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncție spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteți controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thorinane

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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, soluția trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Thorinane sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thorinane

- Substanța activă este enoxaparină sodică.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 100 mg.

Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conține enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg).

- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Thorinane și conținutul ambalajului

0,4 ml soluție într-un cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, gradată, de tip I cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorobutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră.

Disponibil în ambalaje de 2 sau 10 seringi preumplute.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

Fabricantul

National and Kapodistrian University of Athens,

Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,

Atena, Attiki 15771

Grecia

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Thorinane 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă enoxaparină sodică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thorinane
3. Cum se utilizează Thorinane
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thorinane
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează

Thorinane conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

Thorinane acționează pe două căi:

- 1) Previne creșterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă și le împiedică să vă facă rău.
- 2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Thorinane poate fi utilizat pentru:

- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:
 - Înainte și după o intervenție chirurgicală
 - Când aveți o boală acută și vă confrunțați cu o perioadă de mobilitate limitată
 - Când aveți angină pectorală instabilă (o afecțiune 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 știți înainte să utilizați Thorinane

Nu utilizați Thorinane

- Dacă sunteți alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice includ: erupție trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Dacă sunteți alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă ați avut o reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacție este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveți anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângerați abundent sau aveți o afecțiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizați Thorinane pentru a trata cheagurile de sânge din organism și urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncție lombară în decurs de 24 ore.

Atenționări și precauții

Thorinane nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați Thorinane, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată o reacție la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncție lombară (vezi Intervenții chirurgicale și anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Thorinane și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- ați avut recent un accident vascular cerebral
- aveți tensiune arterială mare
- aveți diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- ați avut recent o intervenție chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteți vârstnic (peste 65 ani), și, în mod special, dacă aveți vârsta peste 75 ani
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți greutatea prea mică sau prea mare
- aveți valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizați în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeți utilizarea acestui medicament și în timpul utilizării, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) și concentrația potasiului în sânge.

Thorinane împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

- Warfarină – utilizată pentru subțierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut și ca AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi și pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecție cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge

- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii și umflăturilor din artrită și alte afecțiuni
- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide și a altor afecțiuni
- Medicamente care cresc concentrația 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 puncție spinală sau intervenție chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Thorinane. Vezi „Nu utilizați Thorinane”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice problemă cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă și aveți o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveți un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Thorinane nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se recomandă ca denumirea comercială și seria medicamentului pe care îl utilizați să fie înregistrate de către medicul dumneavoastră.

Thorinane conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Thorinane

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament

- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Thorinane, așa cum trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externați, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de Thorinane și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- Thorinane se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Thorinane se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- Thorinane poate fi introdus în tubul care pătrânge corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați Thorinane în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât Thorinane să vă administreze. Cantitatea va depinde de motivul pentru care este utilizat.

- Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Thorinane.

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 în fiecare 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 utilizați Thorinane.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:

❖ *Intervenții chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecțiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltați un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, prima injecție vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.
- Dacă aveți mobilitatea restricționată din cauza unei afecțiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

Thorinane 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 Thorinane care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră și de tipul de infarct miocardic pe care l-ați 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) Thorinane, sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra Thorinane sub formă de injecție sub piele (injecție 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți 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 Thorinane care vă va fi administrată la primele două injecții este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

La pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcție de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Thorinane, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Thorinane înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție 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.

- Thorinane este introdus în tubul care părăsește corpul (linia arterială), la începutul ședinței de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o ședință cu durată 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 Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului dumneavoastră, dar nu prea aproape de buric sau de orice țesut cicatricial (la cel puțin 5 cm de acestea).
- Seringa preumplută este numai de unică folosință.

Instrucțiuni privind modul de auto-injecție cu Thorinane

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



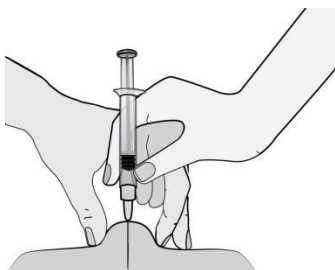
Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

Medicamentul nu mai este autorizat

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu teaca protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să opriți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Thorinane*
Opriți administrarea antagonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să începeți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea Thorinane. Începeți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-ați fi efectuat injecția următoare, apoi continuați în mod obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă la Thorinane*

Opriti administrarea anticoagulantului oral cu actiune directa. Nu incepeti administrarea Thorinane inainte de a trece 12 ore de la ultima doza de anticoagulant cu actiune directa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Thorinane nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult Thorinane decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin Thorinane, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental Thorinane, mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați Thorinane

Dacă uitați să vă administrați o doză, administrați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ținerea unui jurnal vă va ajuta să vă asigurați că nu omiteți o doză.

Dacă încetați să utilizați Thorinane

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuați să vă administrați injecțiile cu Thorinane până când medicul decide să le opriți. Dacă opriți administrarea, puteți face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), Thorinane poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viața. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveți orice eveniment de sângerare care nu trece singur sau dacă aveți semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunțată, oboseală, paloare, amețeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresați-vă imediat unui medic.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriti utilizarea Thorinane și adresați-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultăți la respirație, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- Dacă aveți orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
 - durere sub formă de crampe, roșeață, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
 - senzație de lipsă de aer, durere toracică, leșin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveți o erupție dureroasă, cu pete de culoare roșu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuați o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare.
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vă apar vânătăi cu mai multă ușurință decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoțită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Thorinane.
- Erupții trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime și roșeață pe piele.
- Apariția de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puțin 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.
- Senzație dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveți o sângerare în stomac.
- Leziuni mari pe piele, de culoare roșie, cu forme neregulate, însoțite sau nu de vezicule.
- Iritație pe piele (iritație locală).
- Observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Aceasta poate fi o problemă cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Reacție alergică severă. Semnele pot include: o erupție trecătoare pe piele, probleme la înghițire sau la respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Creștere 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.
- Creștere a numărului de eozinofile din sânge. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecțiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzație de furnicături, amorțeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncție spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteți controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thorinane

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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, soluția trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Thorinane sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thorinane

- Substanța activă este enoxaparină sodică.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 100 mg.

Fiecare seringă preumplută de 0,6 ml conține enoxaparină sodică 6000 UI (60 mg).

- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Thorinane și conținutul ambalajului

0,6 ml soluție într-un cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, gradată, de tip I cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorobutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră.

Disponibil în ambalaje de 2 sau 10 seringi preumplute.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

Fabricantul

National and Kapodistrian University of Athens,

Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,

Atena, Attiki 15771

Grecia

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Thorinane 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă enoxaparină sodică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thorinane
3. Cum se utilizează Thorinane
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thorinane
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează

Thorinane conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

Thorinane acționează pe două căi:

- 1) Previne creșterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă și le împiedică să vă facă rău.
- 2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Thorinane poate fi utilizat pentru:

- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:
 - o Înainte și după o intervenție chirurgicală
 - o Când aveți o boală acută și vă confrunțați cu o perioadă de mobilitate limitată
 - o Când aveți angină pectorală instabilă (o afecțiune în care nu ajunge suficient sânge la inima dumneavoastră)
 - o 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 știți înainte să utilizați Thorinane

Nu utilizați Thorinane

- - Dacă sunteți alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice includ: erupție

trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.

- Dacă sunteți alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă ați avut o reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacție este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveți anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângerați abundent sau aveți o afecțiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizați Thorinane pentru a trata cheagurile de sânge din organism și urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncție lombară în decurs de 24 ore.

Atenționări și precauții

Thorinane nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați Thorinane, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată o reacție la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncție lombară (vezi Intervenții chirurgicale și anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Thorinane și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- ați avut recent un accident vascular cerebral
- aveți tensiune arterială mare
- aveți diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- ați avut recent o intervenție chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteți vârstnic (peste 65 ani) și, în mod special, dacă aveți vârsta peste 75 ani
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți greutatea prea mică sau prea mare
- aveți valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizați în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeți utilizarea acestui medicament și în timpul tratamentului, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) și concentrația potasiului în sânge.

Thorinane împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

- Warfarină – utilizată pentru subțierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut și ca AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi și pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecție cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii și umflăturilor din artrită și alte afecțiuni

- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide și a altor afecțiuni
- Medicamente care cresc concentrația 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 puncție spinală sau intervenție chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Thorinane. Vezi „Nu utilizați Thorinane”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice probleme cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă și aveți o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveți un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Thorinane nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se recomandă ca denumirea comercială și seria medicamentului pe care îl utilizați să fie înregistrate de către medicul dumneavoastră.

Thorinane conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Thorinane

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament

- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Thorinane, deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externăți, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de Thorinane și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- Thorinane se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Thorinane se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- Thorinane poate fi introdus în tubul care pătrânge corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați Thorinane în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât Thorinane să vă administreze. Cantitatea va depinde de motivul pentru care este utilizat.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Thorinane.

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 în fiecare 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 utilizați Thorinane.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:

❖ *Intervenții chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecțiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltăți un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, prima injecție vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.
- Dacă aveți mobilitatea restricționată din cauza unei afecțiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

Thorinane 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 Thorinane care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră și de tipul de infarct miocardic pe care l-ați 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) Thorinane, sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra Thorinane sub formă de injecție sub piele (injecție 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți 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 Thorinane care vă va fi administrată la primele două injecții este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

La pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcție de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Thorinane, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Thorinane înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție 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.
- Thorinane este introdus în tubul care părăsește corpul (linia arterială), la începutul ședinței de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o ședință cu durată 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 Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 injecție de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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-injecție cu Thorinane

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

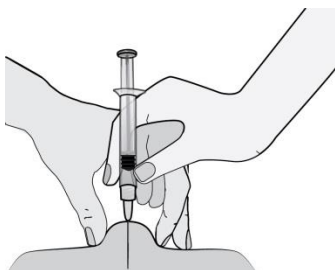


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu țecăa protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să opriți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Thorinane*
Opriți administrarea antagonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să începeți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea Thorinane. Începeți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-ați fi efectuat injecția următoare, apoi continuați în mod obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă la Thorinane*

Opriti administrarea anticoagulantului oral cu actiune directa. Nu incepeti administrarea Thorinane inainte de a trece 12 ore de la ultima doza de anticoagulant cu actiune directa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Thorinane nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult Thorinane decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin Thorinane, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental Thorinane, mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați Thorinane

Dacă uitați să vă administrați o doză, administrați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ținerea unui jurnal vă va ajuta să vă asigurați că nu omiteți o doză.

Dacă încetați să utilizați Thorinane

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuați să vă administrați injecțiile cu Thorinane până când medicul decide să le opriți. Dacă opriți administrarea, puteți face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), Thorinane poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viața. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveți orice eveniment de sângerare care nu trece singur sau dacă aveți semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunțată, oboseală, paloare, amețeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresați-vă imediat unui medic.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriti utilizarea Thorinane și adresați-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultăți la respirație, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- Dacă aveți orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
 - durere sub formă de crampe, roșeață, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
 - senzație de lipsă de aer, durere toracică, leșin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveți o erupție dureroasă, cu pete de culoare roșu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuați o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare.
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vă apar vânătăi cu mai multă ușurință decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoțită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Thorinane.
- Erupții trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime și roșeață pe piele.
- Apariția de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puțin 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.
- Senzație dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveți o sângerare în stomac.
- Leziuni mari pe piele, de culoare roșie, cu forme neregulate, însoțite sau nu de vezicule.
- Iritație pe piele (iritație locală).
- Observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Aceasta poate fi o problemă cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Reacție alergică severă. Semnele pot include: o erupție trecătoare pe piele, probleme la înghițire sau la respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Creștere 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.
- Creștere a numărului de eozinofile din sânge. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecțiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzație de furnicături, amorțeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncție spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteți controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thorinane

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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, soluția trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Thorinane sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thorinane

- Substanța activă este enoxaparină sodică.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 100 mg.

Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conține enoxaparină sodică 8000 UI (80 mg).

- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Thorinane și conținutul ambalajului

0,8 ml soluție într-un cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, gradată, de tip I cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorobutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră.

Disponibil în ambalaje de 2 sau 10 seringi preumplute.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

Fabricantul

National and Kapodistrian University of Athens,

Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,

Atena, Attiki 15771

Grecia

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Thorinane 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă enoxaparină sodică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thorinane
3. Cum se utilizează Thorinane
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thorinane
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thorinane și pentru ce se utilizează

Thorinane conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

Thorinane acționează pe două căi:

- 1) Previne creșterea cheagurilor de sânge deja formate. Aceasta ajută organismul dumneavoastră să le distrugă și le împiedică să vă facă rău.
- 2) Previne formarea cheagurilor de sânge în organism.

Thorinane poate fi utilizat pentru:

- Tratarea cheagurilor de sânge prezente în sângele dumneavoastră
- Prevenirea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:
 - Înainte și după o intervenție chirurgicală
 - Când aveți o boală acută și vă confrunțați cu o perioadă de mobilitate limitată
 - Când aveți angină pectorală instabilă (o afecțiune 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 știți înainte să utilizați Thorinane

Nu utilizați Thorinane

- - Dacă sunteți alergic la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice includ: erupție

trecătoare pe piele, dificultăți la înghițire sau respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.

- Dacă sunteți alergic la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparina, tinzaparina sau dalteparina.
- Dacă ați avut o reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) (această reacție este denumită trombocitopenie indusă de heparină) în ultimele 100 zile sau dacă aveți anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge.
- Dacă sângerăți abundent sau aveți o afecțiune cu risc crescut de sângerare (cum sunt ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor), inclusiv accident vascular cerebral hemoragic recent.
- Dacă utilizați Thorinane pentru a trata cheagurile de sânge din organism și urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală, sau puncție lombară în decurs de 24 ore.

Atenționări și precauții

Thorinane nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul heparinelor cu greutate moleculară mică, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați Thorinane, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată o reacție la heparine care a determinat o scădere severă a numărului de trombocite
- urmează să vi se efectueze anestezie spinală sau epidurală sau puncție lombară (vezi Intervenții chirurgicale și anestezice): trebuie respectat un interval de timp între administrarea de Thorinane și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- ați avut recent un accident vascular cerebral
- aveți tensiune arterială mare
- aveți diabet zaharat sau o problemă cu vasele de sânge de la nivelul ochilor, provocate de diabetul zaharat (denumită retinopatie diabetică)
- ați avut recent o intervenție chirurgicală la nivelul ochilor sau creierului
- sunteți vârstnic (peste 65 ani) și, în mod special, dacă aveți vârsta peste 75 ani
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți greutatea prea mică sau prea mare
- aveți valori mari ale potasiului în sânge (acest lucru se poate verifica printr-o analiză de sânge)
- utilizați în prezent medicamente care afectează sângerarea (vezi mai jos pct. „Alte medicamente”).

Este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte să începeți utilizarea acestui medicament și în timpul tratamentului, la intervale de timp; acestea se efectuează pentru a verifica numărul de celule pentru coagularea sângelui (trombocite) și concentrația potasiului în sânge.

Thorinane împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

- Warfarină – utilizată pentru subțierea sângelui
- Acid acetilsalicilic (cunoscut și ca AAS), clopidogrel sau alte medicamente utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge (vezi și pct. 3, „Schimbarea medicamentului anticoagulant”)
- Injecție cu dextran – utilizat pentru a reface volumul de sânge
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac sau alte medicamente cunoscute ca medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, utilizate pentru tratarea durerii și umflăturilor din artrită și alte afecțiuni

- Prednisolon, dexametazonă sau alte medicamente utilizate în tratarea astmului, artritei reumatoide și a altor afecțiuni
- Medicamente care cresc concentrația 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 puncție spinală sau intervenție chirurgicală în care se utilizează o anestezie epidurală sau spinală, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Thorinane. Vezi „Nu utilizați Thorinane”. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice probleme cu coloana vertebrală sau dacă vi s-a efectuat vreodată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă și aveți o proteză valvulară cardiacă, este posibil să aveți un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să discute despre acesta cu dumneavoastră.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru sfaturi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Thorinane nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Se recomandă ca denumirea comercială și seria medicamentului pe care îl utilizați să fie înregistrate de către medicul dumneavoastră.

Thorinane conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 g) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se utilizează Thorinane

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament

- În mod normal, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Thorinane, deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externăți, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de Thorinane și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- Thorinane se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- Thorinane se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- Thorinane poate fi introdus în tubul care pătrânge corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați Thorinane în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât Thorinane să vă administreze. Cantitatea va depinde de motivul pentru care este utilizat.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să vi se administreze o doză mai mică de Thorinane.

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 în fiecare 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 utilizați Thorinane.

2. Împiedicarea formării cheagurilor de sânge în sângele dumneavoastră, în următoarele situații:

❖ *Intervenții chirurgicale sau perioade de mobilitate limitată, din cauza unei afecțiuni*

- Doza va depinde de probabilitatea cu care este posibil să dezvoltăți un cheag de sânge. Vi se vor administra 2000 UI (20 mg) sau 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, prima injecție vă va fi administrată, de obicei, cu 2 ore sau 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.
- Dacă aveți mobilitatea restricționată din cauza unei afecțiuni, vi se vor administra, în mod normal 4000 UI (40 mg) de Thorinane în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

Thorinane 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 Thorinane care vă este administrată va depinde de vârsta dumneavoastră și de tipul de infarct miocardic pe care l-ați 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) Thorinane, sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra Thorinane sub formă de injecție sub piele (injecție 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 luați și acid acetilsalicilic.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți 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 Thorinane care vă va fi administrată la primele două injecții este de 7500 UI (75 mg).
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze Thorinane.

La pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală numită angioplastie coronariană percutană (PTCA):

În funcție de momentul la care vi s-a efectuat ultima administrare de Thorinane, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de Thorinane înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție 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.
- Thorinane este introdus în tubul care părăsește corpul (linia arterială), la începutul ședinței de dializă. Această cantitate este, de obicei, suficientă pentru o ședință cu durată 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 Thorinane

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 Thorinane

- Verificați data de expirare a medicamentului. Nu utilizați medicamentul dacă data de expirare a acestuia a fost depășită.
- Verificați dacă seringă este deteriorată și dacă medicamentul se prezintă sub formă de soluție 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-vă abdomenul 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 injecție de fiecare dată, trecând din partea dreaptă în partea stângă a stomacului. Acest medicament trebuie injectat imediat sub pielea stomacului 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-injecție cu Thorinane

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

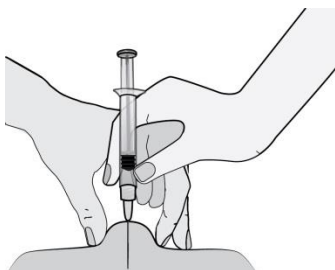


Nu apăsați pistonul înainte de a vă injecta, pentru a elimina bulele de aer. Acest lucru poate duce la o pierdere de medicament. După ce ați scos capacul aveți grijă să nu atingeți nimic, pentru a vă asigura că acul rămâne curat (steril).

- 5) Țineți seringă în mână 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 pli.

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

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



- 7) Apăsați pistonul în jos cu degetul. În acest mod, medicamentul este injectat în țesutul adipos al stomacului. Asigurați-vă că mențineți pliul cutanat pe tot parcursul injecției.
- 8) Scoateți acul trăgând-l drept în afară.



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

- 9) aruncați seringă utilizată împreună cu țecăa protectoare a acesteia în recipientul pentru obiecte ascuțite, care vă este furnizat. Închideți bine capacul și nu lăsați recipientul la îndemâna copiilor.

Atunci când recipientul este plin, înmânați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a fi eliminat. Nu îl eliminați împreună cu gunoiul menajer.

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina)*
Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să opriți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la Thorinane*
Opriți administrarea antagonistului de vitamina K. Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge, numită INR, și vă va spune când să începeți administrarea Thorinane în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la Thorinane la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea Thorinane. Începeți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă cu 0-2 ore înainte de ora la care v-ați fi efectuat injecția următoare, apoi continuați în mod obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului de la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă la Thorinane*

Opriti administrarea anticoagulantului oral cu actiune directa. Nu incepeti administrarea Thorinane inainte de a trece 12 ore de la ultima doza de anticoagulant cu actiune directa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Thorinane nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult Thorinane decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin Thorinane, spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental Thorinane, mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați Thorinane

Dacă uitați să vă administrați o doză, administrați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Ținerea unui jurnal vă va ajuta să vă asigurați că nu omiteți o doză.

Dacă încetați să utilizați Thorinane

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important pentru dumneavoastră să continuați să vă administrați injecțiile cu Thorinane până când medicul decide să le opriți. Dacă opriți administrarea, puteți face un cheag de sânge, ceea ce poate fi foarte periculos.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), Thorinane poate provoca sângerări, care pot pune în pericol viața. În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

Dacă aveți orice eveniment de sângerare care nu trece singur sau dacă aveți semne ale unei sângerări abundente (slăbiciune pronunțată, oboseală, paloare, amețeli, durere de cap sau umflătură inexplicabilă), adresați-vă imediat unui medic.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere atentă sau să vă schimbe medicamentul.

Opriti utilizarea Thorinane și adresați-vă imediat unui medic sau asistentă medicală dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultăți la respirație, umflarea buzelor, gurii, gâtului sau ochilor).

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- Dacă aveți orice semn de blocare a unui vas de sânge de către un cheag de sânge, cum sunt:
 - durere sub formă de crampe, roșeață, căldură sau umflare la nivelul unuia dintre picioare - acestea sunt simptome de tromboză venoasă profundă
 - senzație de lipsă de aer, durere toracică, leșin sau tuse cu sânge – acestea sunt simptome de embolie pulmonară
- Dacă aveți o erupție dureroasă, cu pete de culoare roșu închis sub piele, care nu dispar atunci când le apăsați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să efectuați o analiză de sânge pentru a verifica numărul de trombocite.

Listă generală cu posibile reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare.
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vă apar vânătăi cu mai multă ușurință decât de obicei. Aceasta poate fi determinată de o problemă a sângelui, însoțită de scăderea numărului de trombocite.
- Pete roz pe piele. Este mai probabil ca acestea să apară în zona în care a fost injectat Thorinane.
- Erupții trecătoare pe piele (blânde, urticarie).
- Mâncărime și roșeață pe piele.
- Apariția de vânătăi sau durere la locul injectării.
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- Număr crescut de trombocite în sânge.
- Durere de cap.

Mai puțin 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.
- Senzație dureroasă sau de umflare în stomac. Este posibil să aveți o sângerare în stomac.
- Leziuni mari pe piele, de culoare roșie, cu forme neregulate, însoțite sau nu de vezicule.
- Iritație pe piele (iritație locală).
- Observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, iar urina dumneavoastră devine închisă la culoare. Aceasta poate fi o problemă cu ficatul.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Reacție alergică severă. Semnele pot include: o erupție trecătoare pe piele, probleme la înghițire sau la respirație, umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii.
- Creștere 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.
- Creștere a numărului de eozinofile din sânge. Medicul dumneavoastră va putea verifica aceasta prin efectuarea unei analize de sânge.
- Cădere a părului.
- Osteoporoză (o afecțiune în care oasele dumneavoastră sunt mai predispuse la a se rupe) după administrare de lungă durată.
- Senzație de furnicături, amorțeală sau slăbiciune musculară (în special în partea inferioară a corpului), atunci când vi s-a efectuat o puncție spinală sau o anestezie spinală.
- Pierdere a controlului asupra vezicii sau anusului (astfel încât nu mai puteți controla mersul la toaletă).
- Noduli tari sau moi la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thorinane

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și 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, soluția trebuie utilizată în decurs de 8 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificări vizibile ale aspectului soluției.

Seringile preumplute cu Thorinane sunt numai de unică folosință. Aruncați orice medicament 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thorinane

- Substanța activă este enoxaparină sodică.

Fiecare ml conține enoxaparină sodică 100 mg.

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

- Cealaltă componentă este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Thorinane și conținutul ambalajului

1,0 ml soluție într-un cilindru de seringă din sticlă neutră, transparentă, incoloră, gradată, de tip I cu ac fixat și capac pentru ac închis cu dop din cauciuc clorobutilic și piston din polipropilenă, de culoare neagră.

Disponibil în ambalaje de 2 sau 10 seringi preumplute.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

Fabricantul

National and Kapodistrian University of Athens,

Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,

Atena, Attiki 15771

Grecia

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.