

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

- LOVENOX (și denumirile asociate) 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă

- LOVENOX (și denumirile asociate) 30000 UI (300 mg)/3 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 50000 UI (500 mg)/5 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluție injectabilă

15000 UI/ml (150 mg/ml) soluție injectabilă:

- LOVENOX (și denumirile asociate) 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
- LOVENOX (și denumirile asociate) 15000 UI (150 mg)/1 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Seringi preumplute:

2000 UI (20 mg)/0,2 ml

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

4000 UI (40 mg)/0,4 ml

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

6000 UI (60 mg)/0,6 ml

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

8000 UI (80 mg)/0,8 ml

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

10000 UI (100 mg)/1,0 ml

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.

Fiole

10000 UI (100 mg)/1,0 ml

Fiecare fiolă 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.

Flacoane multidoză:

30000 UI (300 mg)/3 ml

Un flacon conține enoxaparină sodică 30000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 300 mg) + alcool benzilic 45 mg în apă pentru preparate injectabile 3,0 ml.

50000 UI (500 mg)/5 ml

Un flacon conține enoxaparină sodică 50000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 500 mg) + alcool benzilic 75 mg în apă pentru preparate injectabile 5,0 ml.

100000 UI (1000 mg)/10 ml

Un flacon conține enoxaparină sodică 100000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 1000 mg) + alcool benzilic 150 mg în apă pentru preparate injectabile 10,0 ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: alcool benzilic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

15000 UI/ml (150 mg/ml) soluție injectabilă

Seringi preumplute:

12000 UI (120 mg)/0,8 ml

Fiecare seringă preumplută conține enoxaparină sodică 12000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 120 mg) în apă pentru preparate injectabile 0,8 ml.

15000 UI (150 mg)/1 ml

Fiecare seringă preumplută conține enoxaparină sodică 15000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 150 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.

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.
 - o La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - o 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.
 - o Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
 - o 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.

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic

LOVENOX (și denumirile asociate) conține alcool benzilic și nu trebuie utilizat la nou-născuți și prematuri (vezi pct. 4.3).

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

LOVENOX (și denumirile asociate) 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]	[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

- **Injectie 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).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic

- Hipersensibilitate la alcool benzilic;

- Din cauza conținutului de alcool benzilic (vezi pct. 6.1), formularea de enoxaparină sodică în flacoane multidoză nu trebuie administrată la nou-născuți sau prematuri (vezi pct. 4.4 și 4.6).

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 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 (amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor 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 tromboprolifaxiei 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 tromboprolifaxie. 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 tromboprolifaxie 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 rapoarte izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprolifaxie. 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 intervalului 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.

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic

- *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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare 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).

Administrare 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).

Dacă se planifică o anestezie epidurală, se recomandă ca înainte să se întrerupă tratamentul cu enoxaparină sodică (vezi pct. 4.4).

Flacoane multidoză care conțin alcool benzilic

Deoarece alcoolul benzilic poate traversa placenta, se recomandă utilizarea unei formulări care nu conține alcool benzilic.

Alăptarea

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

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. LOVENOX (și denumirile asociate) 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 remită 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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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**, așa 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: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB05

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 dissociate. 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 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 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Placebo n (%)
Toții 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 orb. 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 12,0% 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 enoxaparina 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 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 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 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

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Injectia s.c.

A nu se amesteca cu alte medicamente.

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

Enoxaparina sodică poate fi administrată în condiții de siguranță cu soluție obișnuită de clorură de sodiu (0,9%) sau cu soluție de glucoză 5% (vezi pct. 4.2).

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

{ZZ/LL/AAAA}

{ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele Agenției SM (link)}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/10 ml soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține enoxaparină sodică 10000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 100 mg) în apă pentru preparate injectabile 10 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.

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LOVENOX (și denumirile asociate) este indicat la adulți pentru:

- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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.

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

Nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, pentru indicația în hemodializă.

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).

Mod de administrare

LOVENOX (și denumirile asociate) nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

- Injecție în linia arterială:

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

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, greutății 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 cazuri 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 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.

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 (amorțeală 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.

- *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 tromboprolifaxiei 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 tromboprolifaxie. 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 tromboprolifaxie 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 femeile gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprolifaxie. 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 intervalului 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 infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) (vezi pct. 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. 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.

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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare 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.

Administrare 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).

Dacă se planifică o anestezie epidurală, se recomandă ca înainte să se întrerupă tratamentul cu enoxaparină sodică (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 metabolizilor săi în lapte este foarte mică.

Este improbabil ca enoxaparina să se absoarbă oral. LOVENOX (și denumirile asociate) 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 (TVP) 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 embolie pulmonară (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 subcutanat (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 remite 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).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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**, așa 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: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB05

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 dissociate. 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 tromboemboliei venoase (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. 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, 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.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Placebo n (%)
Toții 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 *International Normalized Ratio* (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 (PTCA) sub tratament antitrombotic cu medicament din studiu în orb. 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 12,0% 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 enoxaparina 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 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 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 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. 4.4).

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. 4.4).

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

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

[A se completa la nivel național]

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

{ZZ/LL/AAAA}

{ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele Agenției SM (link)}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LOVENOX (și denumirile asociate) 10 x 4000 UI (10 x 40 mg) soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un stilou injector (pen) a 0,3 ml conține enoxaparină sodică 40000 UI activitate anti-Xa (echivalent cu 400 mg), echivalent cu 10 doze unice a câte 4000 UI (40 mg) enoxaparină sodică + alcool benzilic 45 mg în apă pentru preparate injectabile 0,3 ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: alcool benzilic.
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.

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), excluzând EP care este probabil să necesite terapie trombolitică sau intervenție chirurgicală.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asociere cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la 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.
 - o La pacienții la care se efectuează o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, se recomandă prelungirea tromboprofilaxiei până la 5 săptămâni.
 - o 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).

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.

- o Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.
- o 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) conține alcool benzilic și nu trebuie utilizat la nou-născuți și prematuri (vezi pct. 4.3).

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

Enoxaparină 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

- 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

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.
- 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.

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.

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

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), la alcool benzilic 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).
- Din cauza conținutului de alcool benzilic (vezi pct. 6.1), formularea de enoxaparină sodică în stilou injector (pen) nu trebuie administrată la nou-născuți sau prematuri (vezi pct. 4.4 și 4.6).

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, greutății 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). Anticorpilor 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 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 membrelor 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 femeile 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 intervalului 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.

- *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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare 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, enoxaparină 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).

Administrare concomitentă cu prudență:

Următoarele medicamente pot fi administrate cu prudență concomitent cu enoxaparină 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 enoxaparină 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 enoxaparină 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.

Enoxaparină 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).

Dacă se planifică o anestezie epidurală, se recomandă ca înainte să se întrerupă tratamentul cu enoxaparină sodică (vezi pct. 4.4).

Deoarece alcoolul benzilic poate traversa placenta, se recomandă utilizarea unei formulări care nu conține alcool benzilic.

Alăptarea

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

Este improbabil ca enoxaparină să se absoarbă oral. LOVENOX (și denumirile asociate) poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind enoxaparină 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 colestatice 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).

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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**, așa 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: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB05

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. 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, 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.

	Enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg) o dată pe zi s.c. n (%)	Placebo n (%)
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 orb. 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 12,0% 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 enoxaparina 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 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 eficace 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 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 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

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Injectia s.c.

A nu se amesteca cu alte medicamente.

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

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: [A se completa la nivel național]

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

{ZZ/LL/AAAA}

{ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele Agenției SM (link)}

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LOVENOX (și denumirile asociate) 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 15000 UI (150 mg)/1 ml soluție injectabilă

Enoxaparină

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,2 ml) conține enoxaparină sodică 2000 UI (20 mg).
O seringă preumplută (0,4 ml) conține enoxaparină sodică 4000 UI (40 mg).
O seringă preumplută (0,6 ml) conține enoxaparină sodică 6000 UI (60 mg).
O seringă preumplută (0,8 ml) conține enoxaparină sodică 8000 UI (80 mg).
O seringă preumplută (0,8 ml) conține enoxaparină sodică 12000 UI (120 mg).
O seringă preumplută (1 ml) conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).
O seringă preumplută (1 ml) conține enoxaparină sodică 15000 UI (150 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

**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

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}
{telefon}
{fax}
{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGA PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOVENOX (și denumirile asociate) 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 15000 UI (150 mg)/1 ml soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

s.c./i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU FIOLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O fiolă (1 ml) conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FIOLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

s.c./i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU FLACON MULTIDOZĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LOVENOX (și denumirile asociate) 30000 UI (300 mg)/3 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 50000 UI (500 mg)/5 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon (3,0 ml) conține enoxaparină sodică 30000 UI (300 mg).
Un flacon (5,0 ml) conține enoxaparină sodică 50000 UI (500 mg).
Un flacon (10,0 ml) conține enoxaparină sodică 100000 UI (1000 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOVENOX (și denumirile asociate) 30000 UI (300 mg)/3,0 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 50000 UI (500 mg)/5,0 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

s.c./i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU FLACON A 10000 UI/10 ml (100 mg/10 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/10 ml soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon (10,0 ml) conține enoxaparină sodică 10000 UI (100 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE****9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON A 10000 UI/10 ml (100 mg/10 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/10 ml soluție injectabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Utilizare extracorporală

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU STILOU INJECTOR (PEN)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LOVENOX (și denumirile asociate) 10 x 4000 UI (10 x 40 mg) stilou injector (pen)
Enoxaparină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 stilou injector (pen) conține 3,0 ml, ceea ce corespunde la 10 doze unice a câte 4000 UI (40 mg) enoxaparină sodică.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

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. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[A se completa la nivel național]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LOVENOX 10 x 4000 UI (10 x 40 mg) stilou injector (pen)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

STILOU INJECTOR (PEN)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LOVENOX 10 x 4000 UI (10 x 40 mg) stilou injector (pen)
enoxaparină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

s.c.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,0 ml

6. ALTE INFORMAȚII

1. administrat pe
la

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

S

↑

D

[A se completa la nivel național]

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

LOVENOX (și denumirile asociate) 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 30000 UI (300 mg)/3 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 50000 UI (500 mg)/5 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 100000 UI (1000 mg)/10 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 12000 UI (120 mg)/0,8 ml soluție injectabilă
LOVENOX (și denumirile asociate) 15000 UI (150 mg)/1 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină sodică

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LOVENOX (și denumirile asociate)
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează

LOVENOX (și denumirile asociate) conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate)

Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

- 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

Flacon multidoză care conține alcool benzilic:

- Dacă pacientul este un prematur sau un nou-născut, cu vârsta până la 1 lună, din cauza riscului de toxicitate severă, inclusiv respirație anormală („sindrom de gasping”).

Atenționări și precauții

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate), 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate). Vezi „Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)”. 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.

Flacon multidoză care conține alcool benzilic:

Informații importante privind unele componente ale LOVENOX (și denumirile asociate)

LOVENOX (și denumirile asociate) conține alcool benzilic [a se completa la nivel național conținutul de alcool benzilic]. Acesta este un conservant. Poate provoca reacții toxice și alergice la sugari și copii sub 3 ani. Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți cu vârsta până la 1 lună, din cauza riscului de producere a reacțiilor toxice severe, inclusiv respirație anormală.

La femeile gravide, se recomandă utilizarea de formulări de LOVENOX care nu conțin alcool benzilic.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate), deoarece trebuie administrat injectabil.
- După ce vă externați, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de LOVENOX (și denumirile asociate) și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).
- LOVENOX (și denumirile asociate) se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- LOVENOX (și denumirile asociate) se poate administra în venă (intravenos) după anumite tipuri de infarct miocardic sau intervenții chirurgicale.
- LOVENOX (și denumirile asociate) poate fi introdus în tubul care părăsește corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați LOVENOX (și denumirile asociate) în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze LOVENOX (și denumirile asociate).

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) LOVENOX (și denumirile asociate), sub formă de injecție în venă.

- În același timp, vi se va administra LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate), medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de LOVENOX (și denumirile asociate) 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.
- LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

Pentru prospectul seringii preumplute: Instrucțiuni de utilizare a seringii [a se completa la nivel național]

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la LOVENOX (și denumirile asociate)*
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 LOVENOX (și denumirile asociate) în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la LOVENOX (și denumirile asociate) la tratamentul cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea LOVENOX (și denumirile asociate). 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 LOVENOX (și denumirile asociate)*
Opriți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă. Nu începeți administrarea LOVENOX (și denumirile asociate) înainte de a trece 12 ore de la ultima doză de anticoagulant cu acțiune directă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LOVENOX (și denumirile asociate) nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult LOVENOX (și denumirile asociate) decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin LOVENOX (și denumirile asociate), spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental LOVENOX (și denumirile asociate), mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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), LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

Opriți utilizarea LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).
- 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, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate 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 LOVENOX (și denumirile asociate)

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}.

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 LOVENOX (și denumirile asociate)

- Substanța activă(e) este(sunt) enoxaparina sodică

[A se completa la nivel național]

Cum arată LOVENOX (și denumirile asociate) și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] *[Pentru proceduri tip referral]*

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] *[Pentru proceduri tip referral, după cum este adecvat]*

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}{luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe websiteul {numele Agenției SM (link)}

Prospect: Informații pentru utilizator

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/10 ml soluție injectabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină sodică

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LOVENOX (și denumirile asociate)
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează

LOVENOX (și denumirile asociate) conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) 10000 UI (100 mg)/10 ml poate fi utilizat pentru 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 LOVENOX (și denumirile asociate)

Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

- 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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

LOVENOX (și denumirile asociate) nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte medicamente care fac parte din grupul LMWH, deoarece acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și instrucțiuni de utilizare.

Înainte să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate), 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) 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
- 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 LOVENOX (și denumirile asociate). Vezi „Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)”. 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

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate), deoarece trebuie administrat injectabil.
- LOVENOX (și denumirile asociate) se administrează în tubul care părăsește corpul dumneavoastră (linia arterială), la începutul ședinței de dializă.

Nu injectați LOVENOX (și denumirile asociate) în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

Medicul dumneavoastră va decide cât LOVENOX (și denumirile asociate) să vă administreze.

Doza recomandată este de 100 UI (1 mg) pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

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.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LOVENOX (și denumirile asociate) nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă vi se administrează mai mult LOVENOX (și denumirile asociate) decât trebuie

Dacă credeți că vi s-a administrat prea mult sau prea puțin LOVENOX (și denumirile asociate), spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental LOVENOX (și denumirile asociate), mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

4. Reacții adverse posibile

Ca alte medicamente similare (medicamente pentru scăderea apariției cheagurilor de sânge), LOVENOX (și denumirile asociate) 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 sângeri 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.

Opriți utilizarea LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).
- 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, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice 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 LOVENOX (și denumirile asociate)

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}.

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 LOVENOX (și denumirile asociate)

- Substanța activă(e) este(sunt) enoxaparina sodică

[A se completa la nivel național]

Cum arată LOVENOX (și denumirile asociate) și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] *[Pentru proceduri tip referral]*

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] *[Pentru proceduri tip referral, după cum este adecvat]*

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}{luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe websiteul {numele Agenției SM (link)}

Prospect: Informații pentru utilizator

LOVENOX (și denumirile asociate) 10 x 4000 UI (10 x 40 mg) soluție injectabilă în stilou injector (pen)

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

enoxaparină sodică

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LOVENOX (și denumirile asociate)
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LOVENOX (și denumirile asociate) și pentru ce se utilizează

LOVENOX (și denumirile asociate) conține substanța activă denumită enoxaparină sodică, o heparină cu greutate moleculară mică (LMWH).

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) în stilou injector (pen) 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.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

- 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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.
- Dacă pacientul este un prematur sau un nou-născut, cu vârsta până la 1 lună, din cauza riscului de toxicitate severă, inclusiv respirație anormală („sindrom de gasping”).

Atenționări și precauții

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate), 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 LOVENOX (și denumirile asociate) și efectuarea unei astfel de proceduri.
- vi s-a introdus o valvă la nivelul inimii
- aveți istoric de ulcer la nivelul stomacului
- aveți endocardită (o infecție a învelișului intern al inimii)
- 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.

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate). Vezi „Nu utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)”. 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.

Informații importante privind unele componente ale LOVENOX (și denumirile asociate)

LOVENOX (și denumirile asociate) conține alcool benzilic [a se completa la nivel național conținutul de alcool benzilic]. Acesta este un conservant. Poate provoca reacții toxice și alergice la sugari și copii sub 3 ani. Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți cu vârsta până la 1 lună, din cauza riscului de producere a reacțiilor toxice severe, inclusiv respirație anormală. La femeile gravide, se recomandă utilizarea de formulări de LOVENOX care nu conțin alcool benzilic.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

3. Cum să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

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

- LOVENOX (și denumirile asociate) se administrează, de obicei, prin injectare sub piele (subcutanat).
- După ce vă externați, este posibil să fie necesar să continuați utilizarea de LOVENOX (și denumirile asociate) și să vă administrați singur (vezi mai jos instrucțiunile privind modul de administrare).

Nu injectați LOVENOX (și denumirile asociate) în mușchi.

Ce doză vă va fi administrată

- Medicul dumneavoastră va decide cât LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) în fiecare zi.
- Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să vi se administreze LOVENOX (și denumirile asociate).

❖ *După ați avut un infarct miocardic*

LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

Tipul de infarct miocardic STEMI, dacă aveți vârsta sub 75 ani:

- Vi se va administra o doză inițială de 3000 UI (30 mg) LOVENOX (și denumirile asociate), sub formă de injecție în venă.
- În același timp, vi se va administra LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate).

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 LOVENOX (și denumirile asociate), medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze o doză suplimentară de LOVENOX (și denumirile asociate) înainte de intervenția chirurgicală de PTCA. Aceasta se va administra sub formă de injecție în venă.

Instrucțiuni de utilizare a stiloului injector (pen-ului) [a se completa la nivel național]

Schimbarea tratamentului anticoagulant

- *Schimbarea tratamentului de la LOVENOX (și denumirile asociate) 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 LOVENOX (și denumirile asociate) în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la medicamente care subțiază sângele, denumite antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina) la LOVENOX (și denumirile asociate)*
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 LOVENOX (și denumirile asociate) în mod corespunzător.
- *Schimbarea tratamentului de la LOVENOX (și denumirile asociate) la tratament cu un anticoagulant oral cu acțiune directă*
Opriți administrarea LOVENOX (și denumirile asociate). 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 LOVENOX (și denumirile asociate)*
Opriți administrarea anticoagulantului oral cu acțiune directă. Nu începeți administrarea LOVENOX (și denumirile asociate) înainte de a trece 12 ore de la ultima doză de anticoagulant cu acțiune directă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LOVENOX (și denumirile asociate) nu au fost evaluate la copii sau adolescenți.

Dacă utilizați mai mult LOVENOX (și denumirile asociate) decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat prea mult sau prea puțin LOVENOX (și denumirile asociate), spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului, chiar dacă nu aveți semne ale unei probleme. Dacă un copil își injectează sau înghite accidental LOVENOX (și denumirile asociate), mergeți imediat cu el la departamentul de urgențe al unui spital.

Dacă uitați să utilizați LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate)

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 LOVENOX (și denumirile asociate) 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), LOVENOX (și denumirile asociate) 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.

Opriți utilizarea LOVENOX (și denumirile asociate) 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 unuiia 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 LOVENOX (și denumirile asociate).
- 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.
- Irritație 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, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice 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 LOVENOX (și denumirile asociate)

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}.

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 LOVENOX (și denumirile asociate)

- Substanța activă(e) este(sunt) enoxaparina sodică

[A se completa la nivel național]

Cum arată LOVENOX (și denumirile asociate) și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] *[Pentru proceduri tip referral]*

{Nume și adresă}
{telefon}
{fax}
{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}
{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național] [*Pentru proceduri tip referral, după cum este adecvat*]

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}{luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe websiteul {numele Agenției SM (link)}