

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Losmina 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Losmina 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Losmina 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Losmina 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Losmina 10000 UI (100 mg)/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Losmina 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.

Losmina 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.

Losmina 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.

Losmina 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.

Losmina 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.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Losmina 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.
- Tratatamentul extins al trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP) și prevenirea reapariției acesteia la pacienții cu cancer activ.
- Prevenția formării de trombi în circulația extracorporeală în timpul hemodializei.
- Sindromul coronarian acut:
 - Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), în asocieră cu acidul acetilsalicilic administrat oral.
 - Tratatamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), inclusiv la pacienții care trebuie tratați medical sau cu intervenție ulterioară de angioplastie coronariană percutană (PTCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Profilaxia tromboemboliei venoase la pacienți cu afecțiuni medicale

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

Tratatamentul 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.

Tratatamentul 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 reparație 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).

În tratamentul extins al trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP) și prevenirea reapariției acestora la pacienții cu cancer activ, medicii trebuie să evalueze cu atenție riscurile tromboembolice și hemoragice individuale ale pacientului.

Doza recomandată este de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrată de două ori pe zi prin injecții cu SC timp de 5 până la 10 zile, urmată de o injecție SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dată pe zi, până la 6 luni. Beneficiul terapiei anticoagulante continue trebuie reevaluat după 6 luni de tratament.

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 dintre aceste variante survine prima. Atunci când se administrează în asociere cu un medicament trombolitic (specific pentru fibrină sau nespecific pentru fibrină), enoxaparina sodică trebuie administrată în intervalul începând cu 15 minute înainte de inițierea terapiei fibrinolitice și până la 30 minute după inițierea acesteia.
 - Pentru doza la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, vezi paragraful „Vârstnici”.

- La pacienții tratați prin PTCA, în cazul în care ultima doză de enoxaparină sodică a fost administrată s.c. cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonașului, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Dacă ultima administrare s.c. a fost efectuată cu mai mult de 8 ore înainte de umflarea balonașului, trebuie administrat un bolus i.v. a 30 UI/kg (0,3 mg/kg) enoxaparină sodică.

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

Pentru toate indicațiile, cu excepția STEMI, nu este necesară scăderea dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este afectată funcția renală (vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4). Pentru tratamentul STEMI acut la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 75 ani, nu trebuie administrat un bolus i.v. inițial. Administrarea se inițiază cu o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. la interval de 12 ore (maximum 7500 UI (75 mg) numai pentru primele două doze administrate s.c., urmate de o doză de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) administrată s.c. pentru dozele rămase). Pentru doze la pacienții vârstnici cu insuficiență renală, vezi mai jos „insuficiență renală” și pct. 4.4.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

- Insuficiență renală severă

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

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

Indicație	Schemă de tratament
Profilaxia bolii tromboembolice venoase	2000 UI (20 mg) s.c., o dată pe zi
Tratamentul TVP și EP	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală, s.c., o dată pe zi
Tratamentul extins al TVP și PE la pacienți cu cancer activ	100 UI/kg (1 mg/kg) greutate corporală SC 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

Losmina nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Pentru profilaxia bolii tromboembolice venoase după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul TVP și EP, tratamentul extins al TVP și PE la pacienți cu cancer activ, 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.

- 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 greutatei 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.

- Injectarea 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. 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 linia venoasă 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 $[\text{volumul soluției diluate (ml)} = \text{greutatea pacientului (kg)} \times 0,1]$ sau utilizând tabelul de mai jos. Se recomandă prepararea soluției diluate imediat înainte de administrare.

Volumul care urmează să fie injectat prin linia IV după diluare este completat la o concentrație de 300 UI (3 mg) / ml

Greutate	Doza necesară 30 UI/kg (0,3 mg/kg)	Volumul de injectat după diluare până la o concentrație finală de 300 UI/ml (3 mg/ml)	
[Kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injecție în linia arterială:

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

Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și medicamente anticoagulante orale

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

Trebuie intensificate monitorizarea clinică și efectuarea analizelor de laborator [timpul de protrombină exprimat prin *International Normalized Ratio* (INR)], pentru a monitoriza efectul AVK.

Deoarece există un interval de timp înainte ca AVK să atingă efectul maxim, terapia cu enoxaparină sodică trebuie continuată cu o doză constantă atât timp cât este necesar, pentru a menține valorile INR în intervalul terapeutic dorit pentru indicație, la două testări succesive.

La pacienții care urmează tratament cu AVK, administrarea AVK trebuie întreruptă, iar prima doză de enoxaparină sodică trebuie administrată atunci când valoarea INR a scăzut sub intervalul terapeutic.

- *Schimbarea tratamentului între enoxaparina sodică și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)*

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

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

Administrarea în rahianestezie/anestezie epidurală sau puncție lombară

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

- La doze utilizate pentru profilaxie

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

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

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

Inițierea administrării de enoxaparină sodică în doză de 2000 UI (20 mg) cu 2 ore preoperator nu este compatibilă cu anestezia rahidiană.

- La doze utilizate pentru tratament

Trebuie respectat un interval în care nu se efectuează puncții de cel puțin 24 ore, între ultima injecție de enoxaparină sodică administrată în doze curative și introducerea acului sau cateterului (vezi și pct. 4.3).

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

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

La pacienții tratați cu doze administrate de două ori pe zi (adică 75 UI/kg (0,75 mg/kg) de două ori pe zi sau 100 UI/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi) trebuie omisă a doua doză de enoxaparină sodică, pentru a permite o prelungire suficientă a perioadei de timp până la introducerea sau îndepărtarea cateterului.

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

Asemănător, trebuie luat în considerare faptul că enoxaparina sodică nu se administrează timp de cel puțin 4 ore după puncția rahidiană/spinală sau după îndepărtarea cateterului. Calculul intervalului de timp în care se temporizează administrarea trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor,

luând în considerare atât riscul de tromboză, cât și riscul de hemoragie în contextul procedurii și al factorilor de risc ai pacientului.

4.3 Contraindicații

Enoxaparina sodică este contraindicată la pacienții cu:

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Trasabilitate*

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

- *Generale*

Enoxaparina sodică nu poate fi înlocuită (unitate la unitate) cu alte LMWH. Aceste medicamente prezintă 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 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*

La pacienții cu cancer cu un număr de trombocite sub 80 G/L, tratamentul anticoagulant poate fi luat în considerare numai de la caz la caz și se recomandă o monitorizare atentă.

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 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 hematoma 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 tromboprolaxiei 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 tromboprolaxie. 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 tromboprolaxie la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace nu a fost studiată în mod adecvat. Într-un studiu clinic efectuat la femeile gravide cu proteze valvulare cardiace, tratate cu enoxaparină sodică (100 UI/kg (1 mg/kg), de două ori pe zi) pentru scăderea riscului de tromboembolie, 2 femei din 8 au dezvoltat trombi care au dus la blocarea valvei, determinând decesul mamei și al fătului. După punerea pe piață, au existat raportări izolate de tromboze valvulare la femei gravide cu proteze valvulare cardiace în timpul tratamentului cu enoxaparină sodică administrată pentru tromboprolaxie. 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.

- *Pustuloză exantematică generalizată acută*

Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată cu o frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu enoxaparină. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestora și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, enoxaparina trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Conținutul de sodiu

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

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).

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. Losmina 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 o 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).

Profilul de siguranță al enoxaparinei pentru tratamentul extins al TVP și PE la pacienții cu cancer activ este similar cu profilul său de siguranță pentru tratamentul TVP și PE.

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu enoxaparină (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

Tulburări hematologice și limfatice

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

Tulburări ale sistemului imunitar

- Frecvente: reacție alergică
- Rare: reacții anafilactice/anafilactoidice, inclusiv șoc*.

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: cefalee*.

Tulburări vasculare

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

Tulburări hepatobiliare

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

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).

Clasificare a 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 extins al TVP și PE la pacienți cu cancer activ	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^b:</i> Hemoragie^a	<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.

^b frecvență bazată pe un studiu retrospectiv pe un registru care include 3526 de pacienți (vezi pct. 5.1)

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 extins al TVP și EP la pacienți cu cancer activ	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>Cu frecvență necunoscută:</i> Trombocitopenie	<i>Mai puțin frecvente:</i> Trombocitopenie	<i>Frecvente:</i> Trombocitoză^β Trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Trombocitopenie imunoalergică

^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).

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

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

Losmina este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

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 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 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 extins al trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (PE) și prevenirea reapariției acestora la pacienții cu cancer activ

În studiile clinice cu număr limitat de pacienți, frecvențele raportate de TEV recurentă la pacienții tratați cu enoxaparină administrată o dată sau de două ori pe zi timp de 3 până la 6 luni par comparabile cu cele cu warfarină.

Eficacitatea în contextul vieții reale a fost evaluată într-o cohortă de 4451 de pacienți cu TEV simptomatic și cancer activ din registrul multinațional RIETE al pacienților cu TEV și alte afecțiuni trombotice. 3526 de pacienți au primit enoxaparină SC până la 6 luni și 925 de pacienți au primit tinzaparină sau dalteparină SC. Dintre cei 3526 de pacienți care au primit tratament cu enoxaparină, 891 de pacienți au fost tratați cu 1,5 mg/kg o dată pe zi ca terapie inițială și tratament prelungit până la 6 luni (o dată pe zi), 1854 de pacienți au primit inițial 1,0 mg/kg regim de două ori pe zi și tratament prelungit până la 6 luni (de două ori pe zi singur), și 687 de pacienți au primit 1,0 mg/kg de două ori pe zi ca tratament inițial, urmat de 1,5 mg/kg o dată pe zi (de două ori pe zi - de două ori pe zi) ca tratament prelungit până la 6 luni. Durata medie și mediană a tratamentului până la schimbarea regimului a fost de 17 zile și, respectiv, 8 zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă pentru frecvența recurenței TEV între cele două grupuri de tratamente (a se vedea tabelul), enoxaparina îndeplinind criteriul prespecificat pentru non-inferioritate de 1,5 (HR ajustată prin covariații relevante 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește riscurile relative de sângerare majoră (fatală sau neletală) și de deces de orice cauză (a se vedea tabelul).

Tabel. Datele privind eficacitatea și siguranța în studiul RIETECAT

Rezultat	Enoxaparina n=3526	Alte LMWH n=925	Raporturi de pericol ajustate enoxaparina / alte LMWH [Interval de încredere de 95%]
----------	-------------------------------	----------------------------	--

VTP recurență	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sângerare majoră	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Non-majore Sângerare	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Decesul total	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

O prezentare generală a rezultatelor per regim de tratament utilizat în studiul RIETECAT în rândul celor 6 luni completers este furnizat mai jos:

Tabel. Rezultate la 6 luni la pacienții care finalizează tratamentul de 6 luni, prin diferite regimuri

Rezultat N (%) (95% CI)	Enoxaparina toate regimurile N=1432	Enoxaparina toate regimurile					Autorizată de UE N=428
		Enoxaparina OD N=444	Enoxaparina BID N=529	Enoxaparina BID to OD N=406	Enoxaparina OD to BID N=14	Enoxaparina Mai mult decât o singură schimbare de regim N=39	
VTP recurență	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sângerare majoră (fatale și non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Non-majore Sângerare de importanță clinică	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Decesul total	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
PE fatală sau sângerări fatale deced înrudit	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

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).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă în seringi preumplute din sticlă de tip I cu dop din cauciuc clorobutlic prevăzute cu un ac de injecție și cu sau fără un dispozitiv automat de siguranță.

Seringile preumplute sunt păstrate în tăvi de plastic și cutii de carton.

Losmina 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,2 ml soluție injectabilă în seringă preumplută de 0,5 ml fără gradăție. Pachete de 2, 6, 10, 20 și 50 de seringi.

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

0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută de 0,5 ml fără gradăție. Pachete de 2, 6, 10, 20, 30 și 50 de seringi.

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

0,6 ml soluție injectabilă în seringă de 1 ml preumplută gradată. Pachete de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 de seringi.

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

0,8 ml soluție injectabilă în seringă de 1 ml preumplută gradată. Pachete de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 de seringi.

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

1ml soluție injectabilă în seringă de 1 ml preumplută gradată. Pachete de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 și 50 de seringi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa preumplută este gata pentru utilizare imediată (vezi pct. 4.2).

Pentru seringile cu sistem de dispozitiv de siguranță, acul trebuie să fie orientat departe de utilizator și oricine altcineva care este prezent. Sistemul de siguranță este activat apăsând ferm pe tija piston.

Manșonul de protecție va acoperi automat acul și va produce un semnal auditiv care confirmă activarea dispozitivului.

Seringile preumplute Losmina sunt recipiente cu doză unică - aruncați orice medicament neutilizat.

Verificați data de expirare de pe ambalaj sau de pe seringă. În cazul în care medicamentul a expirat nu trebuie utilizat. Verificați ca seringă să nu fi fost deteriorată, iar produsul este o soluție limpede și fără particule în suspensie. În cazul în care seringă este deteriorată sau medicamentul nu este limpede, utilizați o altă seringă.

Imediat, seringă trebuie aruncată, aruncând-o în cel mai apropiat coș pentru obiecte ascuțite (cu acul în interior). Capacul recipientului trebuie să fie închis ermetic, iar recipientul nu trebuie lăsat la îndemâna copiilor.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
Madrid 28037,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14718/2022/01-10
14719/2022/01-12
14720/2022/01-16
14721/2022/01-16
14722/2022/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025