

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thorinane 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning

En fyldt injektionssprøjte indeholder 2.000 IE enoxaparinatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 20 mg) i 0,2 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte.

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thorinane er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion. Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutan enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se ”Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia” i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialyse kredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende

behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage.

- Medmindre det er kontraindiceret anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150–300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.

- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparinnatrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.
 - Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet "Ældre".
 - Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), skal der udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion
- Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
---	---

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Thorinane må ikke administreres intramuskulært.

- Enoxaparinatrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, ustabil angina pectoris og NSTEMI.
- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekreidløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

For at sikre at den korrekte volumen lægemiddel trækkes op, anbefales det at anvende en tuberkulinsprøjte eller tilsvarende injektionssprøjte ved brug af ampul eller multidosis-hætteglas.

- Subkutan injektionsteknik:
- Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparinatrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med måleskala for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Nålens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Til intravenøs injektion anvendes enten multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte.

Enoxaparinnatrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparinnatrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen
- Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde.

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel

[Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres i et i.v. drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[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

- Injektion i arterieslangen:
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA.

Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparinatrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.

Hos patienter i behandling med VKA seponeres VKA, og den første dosis enoxaparinatrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparinatrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*

Hos patienter, der får enoxaparinatrium, seponeres enoxaparinatrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparinatrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK.

Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparinatrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulant i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- Ved doser til profylakse

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparinatrium. Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.

- Ved doser til behandling

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser enoxaparinatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanteret for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom.

På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmediert heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malignt neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

• Generelt

Enoxaparinatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (>100 dage)

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (>100 dage) uden cirkulerende antistoffer.

Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparinnatrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter. Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparinnatrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles. Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparinnatrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparinnatrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse.

Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparinnatrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen som f.eks. non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparins antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan *sheathen* fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal *sheathen* fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinatrium. Hvis behandling med enoxaparinatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af *sheathen*. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksposeringen for enoxaparin natrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparin natrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksposeringen for enoxaparin natrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparin natrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Patienter med lav legemsvægt*

Der er set en øget eksposering for enoxaparin natrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- *Sporbarhed*

Lavmolekylære hepariner er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af lavmolekylære hepariner anbefales det, at læger og sundhedspersonale noterer handelsnavn og batchnummer på det administrerede lægemiddel i patientjournalen.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparin natrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparin natrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparin natrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*
 - Trombocytfunktionshæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
 - Dextran 40,
 - Systemiske glukokortikoider.
- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparin natrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoxicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparin natrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparin natrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæsthesien (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparin er usandsynlig. Thorinane kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparin natrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enoxaparin natrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparinatrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparinatrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparinatrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparinatrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparin til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparinatrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparin til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparinatrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparinatrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmorrhagisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*

- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld). Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige. Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorganklasse	Profylakse hos operations-patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q-taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniell blødning Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniell blødning Retroperitoneal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombo- cytopeni	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombocytopeni	Almindelig: Trombocytose^β Trombocytopeni Meget sjælden: Immun-allergisk trombocytopeni

^β: Forhøjet trombocytal >400 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilstøttet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin. Protamindosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, heparin-gruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparinatrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i nonkliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparinatriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparinatrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subkutant under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutant en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo =0,008		
[#] p-værdi versus placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proximal DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28

[21,4 %]; $p < 0,001$). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

- Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoxaparinnatrium-gruppen; $p=0,02$. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % versus 5,5 % ($n=23$ versus 9), $p=0,01$]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjerterinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥ 75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venetromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi versus placebo = 0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, versus placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolusdosis af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinatrium blev nået. Begge enoxaparinatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venetromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var: - enoxaparinatrium en gang dagligt versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerer enoxaparinatrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparinatrium blev justeret hos patienter med

svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparinnatrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blinde studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparinnatrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparinnatrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparinnatrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparinnatrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniell blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) versus heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) versus heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af henholdsvis 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml (n=16) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af *steady state*-niveauet. *Steady state* opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås *steady state* på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås *steady state* mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparinnatriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparinnatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparinnatrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparinnatrium er et stof med lav *clearance* med en gennemsnitlig *clearance* af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinnatriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinnatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved *steady state*, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved *steady state* marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min.) er AUC ved *steady state* signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved *steady state* marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (<45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (<57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutationstest i muselymfocytter og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrationstest i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Subkutan injektion

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Enoxaparin natrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

Fylt sprøjte

2 år

Lægemiddel fortyndet med natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske

8 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,2 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorbutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Pakninger med 2 eller 10 fyldte sprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BRUGERVEJLEDNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med lægen eller en sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op af puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra din navle og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

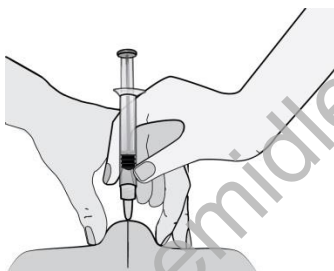


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant), og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingeren på den anden hånd.

Sørg for, at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten sådan, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.

- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blå mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring denutilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejersken, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/09/2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thorinane 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning

En fyldt injektionssprøjte indeholder 4.000 IE enoxaparinatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 40 mg) i 0,4 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte.

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thorinane er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion. Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutant enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se ”Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia” i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende

behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage.

- Medmindre det er kontraindiceret anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150–300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.

- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparinnatrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.
 - Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet "Ældre".
 - Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), skal der udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion
- Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population.

Doseringsstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
---	---

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Thorinane må ikke administreres intramuskulært.

- Enoxaparinatrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, ustabil angina pectoris og NSTEMI.
- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekreidløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

For at sikre at den korrekte volumen lægemiddel trækkes op, anbefales det at anvende en tuberkulinsprøjte eller tilsvarende injektionssprøjte ved brug af ampul eller multidosis-hætteglas.

- Subkutan injektionsteknik:
- Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparinatrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med måleskala for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Nålens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Til intravenøs injektion anvendes enten multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte.

Enoxaparinnatrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparinnatrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen
- Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde.

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel

[Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres i et i.v. drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[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

- Injektion i arterieslangen:
- Enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparin natrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA.

Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparin natrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.

Hos patienter i behandling med VKA seponeres VKA, og den første dosis enoxaparin natrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparin natrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*

Hos patienter, der får enoxaparin natrium, seponeres enoxaparin natrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparin natrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK.

Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparin natrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulant i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- Ved doser til profylakse

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparinatrium. Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.

- Ved doser til behandling

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser enoxaparinatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanteret for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom.

På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malignt neoplasma med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

• Generelt

Enoxaparinatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (>100 dage)

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (>100 dage) uden cirkulerende antistoffer.

Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparinnatrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter. Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparinnatrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles. Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparinnatrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparinnatrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse.

Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparinnatrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen som f.eks. non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparins antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan *sheathen* fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal *sheathen* fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinatrium. Hvis behandling med enoxaparinatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af *sheathen*. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksponeringen for enoxaparin natrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparin natrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksponeringen for enoxaparin natrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparin natrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Patienter med lav legemsvægt*

Der er set en øget eksponering for enoxaparin natrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- *Sporbarhed*

Lavmolekylære hepariner er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af lavmolekylære hepariner anbefales det, at læger og sundhedspersonale noterer handelsnavn og batchnummer på det administrerede lægemiddel i patientjournalen.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparin natrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparin natrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparin natrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*
 - Trombocytfunktionshæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
 - Dextran 40,
 - Systemiske glukokortikoider.
- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparin natrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoxicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparin natrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparin natrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæstesien (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparin er usandsynlig. Thorinane kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparin natrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enoxaparin natrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparinnatrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparinnatrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparinnatrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparinnatrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparin til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparinnatrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparin til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparinnatrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmoragisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*
- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld). Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige. Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorganklasse	Profylakse hos operations-patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q-taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retroperitoneal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombo- cytopeni	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombocytopeni	Almindelig: Trombocytose^β Trombocytopeni Meget sjælden: Immun-allergisk trombocytopeni

^β: Forhøjet trombocytaltal >400 · 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilstøttet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin. Protamindosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, heparin-gruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelaagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparinatrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i nonkliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparinatriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparinatrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subkutant under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutant en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo =0,008		
[#] p-værdi versus placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proximal DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28

[21,4 %]; $p < 0,001$). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

- Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoxaparinnatrium-gruppen; $p=0,02$. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % versus 5,5 % ($n=23$ versus 9), $p=0,01$]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjerterinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥ 75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venetromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi versus placebo = 0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, versus placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolusdosis af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinatrium blev nået. Begge enoxaparinatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venetromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var: - enoxaparinatrium en gang dagligt versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerer enoxaparinatrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparinatrium blev justeret hos patienter med

svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparinnatrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blinde studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparinnatrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparinnatrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparinnatrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparinnatrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniell blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) versus heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) versus heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af henholdsvis 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml (n=16) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af *steady state*-niveauet. *Steady state* opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås *steady state* på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås *steady state* mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparinnatriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparinnatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparinnatrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparinnatrium er et stof med lav *clearance* med en gennemsnitlig *clearance* af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinnatriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinnatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved *steady state*, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved *steady state* marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min.) er AUC ved *steady state* signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved *steady state* marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (<45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (<57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutationstest i muselymfocytter og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrationstest i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Subkutan injektion

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Enoxaparin natrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

Fylt sprøjte

2 år

Lægemiddel fortyndet med natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske

8 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,4 ml injektionsvæske i en klar, sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en gul stempelstang af polypropylen.

Pakninger med 2 eller 10 fyldte sprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BRUGERVEJLEDNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med lægen eller en sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op af puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra din navle og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

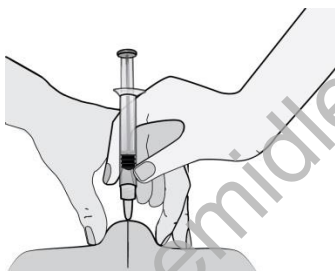


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant), og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingeren på den anden hånd.

Sørg for, at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten sådan, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.

- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blå mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring denutilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejersken, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/09/2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk..>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thorinane 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning

En fyldt injektionssprøjte indeholder 6.000 IE enoxaparinatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 60 mg) i 0,6 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte.

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thorinane er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion. Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutan enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se ”Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia” i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende

behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage.

- Medmindre det er kontraindiceret anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150–300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.

- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparinnatrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.
 - Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet "Ældre".
 - Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), skal der udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion
- Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
---	---

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Thorinane må ikke administreres intramuskulært.

- Enoxaparinatrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, ustabil angina pectoris og NSTEMI.
- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekreidløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

For at sikre at den korrekte volumen lægemiddel trækkes op, anbefales det at anvende en tuberkulinsprøjte eller tilsvarende injektionssprøjte ved brug af ampul eller multidosis-hætteglas.

- Subkutan injektionsteknik:
- Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparinatrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med måleskala for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

- Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Nålens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Til intravenøs injektion anvendes enten multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte.

Enoxaparinatrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparinatrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-

droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen

- Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde:

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel

[Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres i et i.v. drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[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

- Injektion i arterieslangen:
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA.

Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparinatrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.

Hos patienter i behandling med VKA seponeres VKA, og den første dosis enoxaparinatrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparinatrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*

Hos patienter, der får enoxaparinatrium, seponeres enoxaparinatrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparinatrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK.

Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparinatrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulant i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- Ved doser til profylakse

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparinatrium. Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.

- Ved doser til behandling

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser enoxaparinatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanteret for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom.

På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmediert heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malignt neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

• Generelt

Enoxaparinatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (>100 dage)

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (>100 dage) uden cirkulerende antistoffer.

Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparinnatrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter. Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparinnatrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles. Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparinnatrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparinnatrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse.

Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparinnatrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen som f.eks. non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparins antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan *sheathen* fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal *sheathen* fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinatrium. Hvis behandling med enoxaparinatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af *sheathen*. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksposeringen for enoxaparinatrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparinatrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksposeringen for enoxaparinatrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparinatrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Patienter med lav legemsvægt*

Der er set en øget eksposering for enoxaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- *Sporbarhed*

Lavmolekylære hepariner er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af lavmolekylære hepariner anbefales det, at læger og sundhedspersonale noterer handelsnavn og batchnummer på det administrerede lægemiddel i patientjournalen.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparinnatrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparinnatrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*
 - Trombocytfunktionshæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
 - Dextran 40,
 - Systemiske glukokortikoider.
- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparinnatrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoxicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparinnatrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparinnatrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæsthesien (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparin er usandsynlig. Thorinane kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparinnatrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enoxaparinnatrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparin natrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparin natrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparin natrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparin natrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparin til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparin natrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparin til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparin natrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparin natrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmorrhagisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*

- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld). Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige. Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorganklasse	Profylakse hos operations-patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q-taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retroperitoneal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombo- cytopeni	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombocytopeni	Almindelig: Trombocytose^β Trombocytopeni Meget sjælden: Immun-allergisk trombocytopeni

^β: Forhøjet trombocytal >400 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Utsigtet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin. Protamindosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, heparin-gruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelaagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparin natrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i nonkliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparin natriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparin natrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subkutant under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutant en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparin natrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo =0,008		
[#] p-værdi versus placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparin natrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparin natrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proximal DVT (enoxaparin natrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p=<0,001). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparin natrium-gruppen og placebo-gruppen.

- Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoxaparinnatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % versus 5,5 % (n=23 versus 9), p=0,01]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance <10 meter i ≤3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjersteinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venetromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, versus placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolusdosis af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinatrium blev nået. Begge enoxaparinatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venetromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var: - enoxaparinatrium en gang dagligt versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerer enoxaparinatrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparinatrium blev justeret hos patienter med

svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparinnatrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blandede studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparinnatrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparinnatrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparinnatrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparinnatrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniell blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) versus heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) versus heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af henholdsvis 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml (n=16) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af *steady state*-niveauet. *Steady state* opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås *steady state* på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås *steady state* mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparinatriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparinatrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparinatrium er et stof med lav *clearance* med en gennemsnitlig *clearance* af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinatriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved *steady state*, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved *steady state* marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min.) er AUC ved *steady state* signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved *steady state* marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (<45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (<57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutationstest i muselymfocytter og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrationstest i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Subkutan injektion

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Enoxaparin natrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

Fylt sprøjte

2 år

Lægemiddel fortyndet med natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske

8 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,6 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder med målestreger af farveløst, neutralt type I glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorbutylgummi og en orange stempelstang af polypropylen.

Pakninger med 2 eller 10 fyldte sprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BRUGERVEJLEDNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre. Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med lægen eller en sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).

- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op af puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra din navle og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

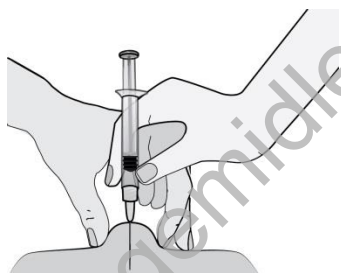


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant), og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingeren på den anden hånd.

Sørg for, at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten sådan, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.

- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9)** Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejersken, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/09/2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thorinane 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning

En fyldt injektionssprøjte indeholder 8.000 IE enoxaparinatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 80 mg) i 0,8 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte.
Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thorinane er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion. Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutan enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se ”Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia” i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialyse kredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende

behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage.

- Medmindre det er kontraindiceret anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150–300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.

- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparinnatrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.
 - Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet ”Ældre”.
 - Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se ”Nedsat nyrefunktion” nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), skal der udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion
- Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
---	---

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Thorinane må ikke administreres intramuskulært.

- Enoxaparinatrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, ustabil angina pectoris og NSTEMI.
- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekreidløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

For at sikre at den korrekte volumen lægemiddel trækkes op, anbefales det at anvende en tuberkulinsprøjte eller tilsvarende injektionssprøjte ved brug af ampul eller multidosis-hætteglas.

- Subkutan injektionsteknik:
- Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparinatrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med måleskala for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

- Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Nålens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Til intravenøs injektion anvendes enten multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte.

Enoxaparinatrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparinatrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-

droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen
- Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde:

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel

[Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres i et i.v. drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[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

- Injektion i arterieslangen:
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA.

Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparinatrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.

Hos patienter i behandling med VKA seponeres VKA, og den første dosis enoxaparinatrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparinatrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*

Hos patienter, der får enoxaparinatrium, seponeres enoxaparinatrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparinatrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK.

Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparinatrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulant i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- Ved doser til profylakse

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparinatrium. Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.

- Ved doser til behandling

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser enoxaparinatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanteret for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom.

På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malignt neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

• Generelt

Enoxaparinatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (>100 dage)

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (>100 dage) uden cirkulerende antistoffer.

Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparinnatrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter. Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparinnatrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles. Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparinnatrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparinnatrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse.

Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparinnatrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen som f.eks. non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparins antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan *sheathen* fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal *sheathen* fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinatrium. Hvis behandling med enoxaparinatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af *sheathen*. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksposeringen for enoxaparin natrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparin natrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksposeringen for enoxaparin natrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparin natrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Patienter med lav legemsvægt*

Der er set en øget eksposering for enoxaparin natrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- *Sporbarhed*

Lavmolekylære hepariner er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af lavmolekylære hepariner anbefales det, at læger og sundhedspersonale noterer handelsnavn og batchnummer på det administrerede lægemiddel i patientjournalen.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparinnatrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparinnatrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*
 - Trombocytfunktionshæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
 - Dextran 40,
 - Systemiske glukokortikoider.
- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparinnatrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoxicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparinnatrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparinnatrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæstesen (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparin er usandsynlig. Thorinane kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparinnatrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enoxaparinnatrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparin natrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparin natrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparin natrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparin natrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparin til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparin natrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparin til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparin natrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparin natrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmoragisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*
- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld). Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige. Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorganklasse	Profylakse hos operations-patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q-taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retroperitoneal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombo- cytopeni	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombocytopeni	Almindelig: Trombocytose^β Trombocytopeni Meget sjælden: Immun-allergisk trombocytopeni

^β: Forhøjet trombocytaltal >400 · 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilstøttet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin. Protamindosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, heparin-gruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelaagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparinatrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i nonkliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparinatriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparinatrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subkutant under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutant en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo =0,008		
[#] p-værdi versus placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proximal DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28

[21,4 %]; $p < 0,001$). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

- Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoxaparinnatrium-gruppen; $p=0,02$. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % versus 5,5 % ($n=23$ versus 9), $p=0,01$]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjerterinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥ 75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venetromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi versus placebo = 0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, versus placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolusdosis af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinatrium blev nået. Begge enoxaparinatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venetromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var: - enoxaparinatrium en gang dagligt versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerer enoxaparinatrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparinatrium blev justeret hos patienter med

svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparinnatrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blindede studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparinnatrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparinnatrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparinnatrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparinnatrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniel blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) versus heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) versus heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af henholdsvis 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml (n=16) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af *steady state*-niveauet. *Steady state* opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås *steady state* på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås *steady state* mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparinatriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparinatrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparinatrium er et stof med lav *clearance* med en gennemsnitlig *clearance* af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinatriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved *steady state*, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved *steady state* marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min.) er AUC ved *steady state* signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved *steady state* marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (<45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (<57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutationstest i muselymfocytter og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrationstest i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Subkutan injektion

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Enoxaparinatrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

Fylt sprøjte

2 år

Lægemiddel fortyndet med natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukose
8 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,8 ml opløsning i en klar, sprøjtecylinder med målestreger af farveløst type I neutralt glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og et rødt stempel af polypropylen.

Pakninger med 2 eller 10 fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BRUGERVEJLEDNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre. Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med lægen eller en sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op af puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra din navle og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

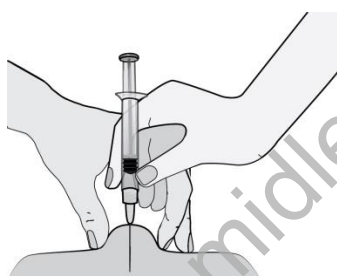


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant), og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingeren på den anden hånd.

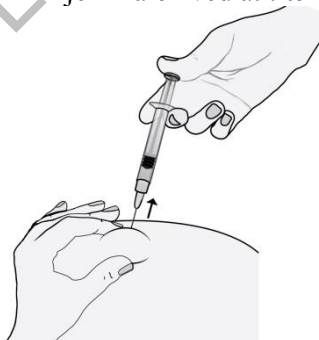
Sørg for, at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten sådan, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.

- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningsstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring denutilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejersken, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/09/2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning

En fyldt injektionssprøjte indeholder 10.000 IE enoxaparinatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 100 mg) i 1,0 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte.

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thorinane er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion. Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutant enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se ”Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia” i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende

behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage.

- Medmindre det er kontraindiceret anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150–300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.

- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparinnatrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.
 - Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet "Ældre".
 - Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), skal der udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion
- Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
---	---

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Thorinane må ikke administreres intramuskulært.

- Enoxaparinatrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, ustabil angina pectoris og NSTEMI.
- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekreidløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

For at sikre at den korrekte volumen lægemiddel trækkes op, anbefales det at anvende en tuberkulinsprøjte eller tilsvarende injektionssprøjte ved brug af ampul eller multidosis-hætteglas.

- Subkutan injektionsteknik:
- Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparinatrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med måleskala for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

- Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Nålens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Til intravenøs injektion anvendes enten multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte.

Enoxaparinatrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparinatrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-

droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen

- Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde:

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel

[Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres i et i.v. drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[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

- Injektion i arterieslangen:
- Enoxaparinatrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA.

Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparinatrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.

Hos patienter i behandling med VKA seponeres VKA, og den første dosis enoxaparinatrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparinatrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*

Hos patienter, der får enoxaparinatrium, seponeres enoxaparinatrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparinatrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK.

Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparinatrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulant i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- Ved doser til profylakse

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparinatrium. Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.

- Ved doser til behandling

Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser enoxaparinatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanteret for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom.

På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malignt neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

• Generelt

Enoxaparinatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (>100 dage)

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (>100 dage) uden cirkulerende antistoffer.

Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparinnatrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter. Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparinnatrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles. Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparinnatrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparinnatrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse.

Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparinnatrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen som f.eks. non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparins antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan *sheathen* fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal *sheathen* fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinatrium. Hvis behandling med enoxaparinatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af *sheathen*. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med hjerteklapprotese, der fik enoxaparinatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksposeringen for enoxaparin natrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparin natrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance <15 ml/min) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksposeringen for enoxaparin natrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparin natrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Patienter med lav legemsvægt*

Der er set en øget eksposering for enoxaparin natrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- *Sporbarhed*

Lavmolekylære hepariner er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af lavmolekylære hepariner anbefales det, at læger og sundhedspersonale noterer handelsnavn og batchnummer på det administrerede lægemiddel i patientjournalen.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparinnatrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparinnatrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*
 - Trombocytfunctions hæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
 - Dextran 40,
 - Systemiske glukokortikoider.
- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparinnatrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoxicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparinnatrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparinnatrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæstesen (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparin er usandsynlig. Thorinane kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparinnatrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enoxaparinnatrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparinnatrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparinnatrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparinnatrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparinnatrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparin til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparinnatrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparin til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparinnatrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmoragisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*
- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld).
Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobinkoncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige. Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorganklasse	Profylakse hos operations-patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q-taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Sjælden: Retro-peritoneal blødning	Almindelig: Blødning^a Ikke almindelig: Intrakraniel blødning Retroperitoneal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombo- cytopeni	Meget almindelig: Trombocytose^β Almindelig: Trombo- cytopeni	Ikke almindelig: Trombocytopeni	Almindelig: Trombocytose^β Trombocytopeni Meget sjælden: Immun-allergisk trombocytopeni

^β: Forhøjet trombocytal >400 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilstøttet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin. Protamindosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, heparin-gruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelaagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparinatrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i nonkliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparinatriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparinatrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subkutant under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutant en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo =0,008		
[#] p-værdi versus placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparinatrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proximal DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28

[21,4 %]; $p < 0,001$). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

- Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenkancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoxaparinnatrium-gruppen; $p=0,02$. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % versus 5,5 % ($n=23$ versus 9), $p=0,01$]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjerterinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥ 75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutan en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venetromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi versus placebo = 0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, versus placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolusdosis af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinatrium blev nået. Begge enoxaparinatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venetromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var: - enoxaparinatrium en gang dagligt versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerer enoxaparinatrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparinatrium blev justeret hos patienter med

svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparinnatrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blandede studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparinnatrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparinnatrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparinnatrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutan mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparinnatrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniel blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) versus heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) versus heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af henholdsvis 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml (n=16) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af *steady state*-niveauet. *Steady state* opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås *steady state* på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås *steady state* mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparinatriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparinatrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparinatrium er et stof med lav *clearance* med en gennemsnitlig *clearance* af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinatriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved *steady state*, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved *steady state* marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min.) er AUC ved *steady state* signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved *steady state* marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (<45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (<57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutationstest i muselymfocytter og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrationstest i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Subkutan injektion

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Enoxaparin natrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

Fylt sprøjte

2 år

Lægemiddel fortyndet med natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske

8 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,0 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en sort stempelstang af polypropylen.

Pakninger med 2 eller 10 fyldte sprøjter.

Begge pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BRUGERVEJLEDNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre. Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med lægen eller en sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).

- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op af puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra din navle og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

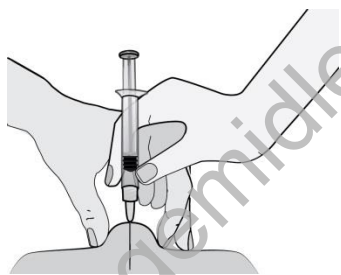


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant), og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingeren på den anden hånd.

Sørg for, at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten sådan, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9)** Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejersken, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/09/2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER)
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
KINA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRÆKENLAND

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (pakninger med 2 eller 10 stk.)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvæske, opløsning
enoxaparinatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,2 ml) indeholder 2.000 IE (20 mg) enoxaparinatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte sprøjter

10 fyldte sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan/intravenøs anvendelse.

Ekstrakorporal anvendelse (i dialysekredsløbet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Fortyndet injektionsvæske skal anvendes inden for 8 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Thorinane 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Thorinane 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvæske
enoxaparinatrium
s.c., i.v. og ekstrakorporal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (pakninger med 2 eller 10 stk.)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske, opløsning

Enoxaparinнатrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,4 ml) indeholder 4.000 IE (40 mg) enoxaparinнатrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte sprøjter

10 fyldte sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan/intravenøs anvendelse.

Ekstrakorporal anvendelse (i dialysekredsløbet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Fortyndet injektionsvæske skal anvendes inden for 8 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Thorinane 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Thorinane 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske
enoxaparinatrium
s.c., i.v. og ekstrakorporal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (pakninger med 2 eller 10 stk.)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
enoxaparinatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

(0,6 ml) indeholder 6.000 IE (60 mg) enoxaparinatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte sprøjter

10 fyldte sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan/intravenøs anvendelse.

Ekstrakorporal anvendelse (i dialysekredsløbet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Fortyndet injektionsvæske skal anvendes inden for 8 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Thorinane 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Thorinane 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvæske
enoxaparinatrium
s.c., i.v. og ekstrakorporal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER
--

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (pakninger med 2 eller 10 stk.)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
enoxaparinatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,8 ml) indeholder 8.000 IE (80 mg) enoxaparinatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte sprøjter

10 fyldte sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan/intravenøs anvendelse.

Ekstrakorporal anvendelse (i dialysekredsløbet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Fortyndet injektionsvæske skal anvendes inden for 8 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Thorinane 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Thorinane 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvæske
enoxaparinatrium
s.c., i.v. og ekstrakorporal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER
--

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (pakninger med 2 eller 10 stk.)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvæske, opløsning
enoxaparinatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (1 ml) indeholder 10.000 IE (100 mg) enoxaparinatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
2 fyldte sprøjter
10 fyldte sprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan/intravenøs anvendelse.
Ekstrakorporal anvendelse (i dialysekredsløbet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Fortyndet injektionsvæske skal anvendes inden for 8 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml injektionsvæske
enoxaparinatrium
s.c., i.v. og ekstrakorporal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thorinane 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvæske, opløsning Enoxaparinatrium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane
3. Sådan skal du bruge Thorinane
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thorinane indeholder det aktive stof enoxaparinatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes lavmolekylære hepariner.

Thorinane virker på to måder.

- 1) Det forhindrer eksisterende blodpropper i at blive større. Det hjælper kroppen med at nedbryde blodpropperne, så de ikke gør skade.
- 2) Det forhindrer, at der dannes blodpropper i blodet.

Thorinane kan anvendes til:

- At behandle blodpropper i blodet
- At forhindre, at der dannes blodpropper i blodet i følgende situationer:
 - Før og efter en operation
 - Under en periode med begrænset bevægelighed på grund af akut sygdom
 - Hvis du har ustabil angina pectoris (hvor der kun kommer begrænset blod til hjertet)
 - Efter et hjertetilfælde
- At forhindre, at blodet størkner i slangerne på en dialysemaskine (bruges til personer med alvorlige nyreproblemer).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane

Brug ikke Thorinane:

- Hvis du er allergisk over for enoxaparinatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være: Udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Hvis du er allergisk over for heparin eller andre lavmolekylære hepariner som f.eks. nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Hvis du haft en allergisk reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af de celler, der får blodet til at størkne (blodplader) (denne reaktion kaldes heparininduceret trombocytopeni) inden for de seneste 100 dage, eller hvis du har antistoffer mod enoxaparin i blodet.
- Hvis du bløder kraftigt, eller hvis du har en sygdom med en høj risiko for blødning (f.eks. mavesår, eller hvis du for nyligt er blevet opereret i hjernen eller øjnene), eller hvis du for nyligt har haft en hjerneblødning.
- Hvis du får Thorinane til behandling af blodpropper i kroppen og inden for 24 timer skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse eller skal have foretaget lumbalpunktur.

Advarsler og forsigtighedsregler

Thorinane bør ikke umiddelbart udskiftes med anden medicin, der tilhører gruppen af lavmolekylære hepariner. Det skyldes, at de ikke er helt ens, ikke virker på samme måde og ikke skal anvendes på samme måde.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thorinane:

- hvis du har haft en reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af blodplader
- hvis du skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse (se "Operationer og bedøvelse"): et tidsinterval mellem brug af Thorinane og denne procedure skal overholdes
- hvis du har fået indsat en hjerteklap
- hvis du har endocarditis (en infektion i den hinde, der dækker hjertets inderside)
- hvis du tidligere har haft mavesår
- hvis du for nyligt har haft et slagtilfælde
- hvis du har forhøjet blodtryk
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller problemer med blodårerne i øjet/øjnene på grund af diabetes (kaldes diabetisk retinopati)
- hvis du for nyligt er blevet opereret i øjnene eller hjernen
- hvis du er ældre (over 65 år) og især, hvis du er over 75 år
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du vejer for lidt eller for meget
- hvis du har et højt indhold af kalium i blodet (kan ses i en blodprøve)
- hvis du bruger medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (se nedenstående afsnit "Brug af anden medicin sammen med Thorinane").

Du skal måske have taget en blodprøve, før du begynder at bruge denne medicin og med jævne mellemrum, mens du bruger medicinen. På den måde kan lægen kontrollere mængden af blodplader (blodceller, der er involveret i blodets størkning) og kalium i blodet.

Brug af anden medicin sammen med Thorinane

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Warfarin – et blodfortyndende lægemiddel
- Acetylsalicylsyre, clopidogrel eller andre lægemidler, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper (se også punkt 3, "Skift mellem blodfortyndende medicin")
- Dextran-indsprøjtning – bruges som erstatning for blod
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac og andre lægemidler kendt som non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer, som anvendes til behandling af smerter og hævelse i forbindelse med gigt og andre sygdomme
- Prednisolon, dexamethason og andre lægemidler til behandling af astma, leddegigt og andre sygdomme
- Medicin, som øger indholdet af kalium i blodet, f.eks. kaliumholdig salterstatning, vanddrivende midler, nogle typer hjertemedicin.

Operationer og bedøvelse

Hvis du skal have foretaget en rygmarsvpunktur eller en operation, hvor du skal have en rygmarsvbedøvelse eller epidural bedøvelse, skal du fortælle lægen, at du får Thorinane. Se afsnittet "Brug ikke Thorinane". Fortæl også lægen, hvis du har problemer med ryggen, eller hvis du nogensinde er blevet opereret i ryggen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få lægemidlet, hvis du er gravid og har en mekanisk hjerteklap, da du kan have en større risiko for at få blodpropper. Lægen vil drøfte dette med dig.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Thorinane påvirker ikke evnen til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Sundhedspersonalet bør notere præparatets handelsnavn og batchnummer i din journal.

Thorinane indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Thorinane

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan får du lægemidlet

- Du vil få Thorinane af en læge eller sygeplejerske. Det skyldes, at det skal gives som en indsprøjtning.
- Når du bliver udskrevet, skal du muligvis fortsætte med at bruge Thorinane og give det til dig selv (se nedenstående anvisninger i, hvordan du skal gøre dette).
- Thorinane gives normalt som en indsprøjtning under huden (subkutan).
- Thorinane kan gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøst) efter bestemte typer hjerteanfald eller operationer.
- Thorinane kan sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen.

Thorinane må ikke sprøjtes ind i en muskel.

Så meget får du

- Lægen beslutter, hvor meget af lægemidlet du skal have. Den mængde, du får, afhænger af, hvorfor du får det.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil du muligvis få en mindre dosis Thorinane.

1. Behandling af blodpropper

- Den sædvanlige dosis er 150 IE (1,5 mg) pr. kg legemsvægt en gang dagligt eller 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt to gange dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

2. Til forebyggelse af blodpropper i følgende situationer:

- ❖ *Operation eller perioder med sengeleje/begrænset bevægelighed på grund af sygdom*
- Dosis afhænger af risikoen for, at du får en blodprop. Du vil få 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.

- Hvis du skal opereres, vil du normalt få den første indsprøjtning 2 timer eller 12 timer inden operationen.
- Hvis du ligger i sengen/har begrænset bevægelighed på grund af sygdom, vil du normalt få 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal behandles med Thorinane.

❖ *Efter et hjerteanfald*

Thorinane kan anvendes ved to forskellige former for hjerteanfald, STEMI (myokardieinfarkt med ST-elevation) eller non-STEMI (NSTEMI, myokardieinfarkt uden ST-elevation). Den dosis Thorinane, du får, afhænger af din alder og den type hjerteanfald, du har haft.

Hjerteanfald af typen NSTEMI:

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er under 75 år:

- Du får en startdosis på 3.000 IE (30 mg) Thorinane som en indsprøjtning i en vene.
- Straks efter indsprøjtningen i venen vil du også få lægemidlet som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion). Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er 75 år og derover:

- Den sædvanlige dosis er 75 IE (0,75 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Den højeste dosis Thorinane, der gives i de to første indsprøjtninger, er 7.500 IE (75 mg).
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Til patienter, der får foretaget perkutan koronar intervention (ballonudvidelse):

Afhængigt af, hvornår du sidst har fået Thorinane, vil lægen beslutte, om du skal have yderligere en dosis af dette lægemiddel inden ballonudvidelsen.

Det vil blive givet som en indsprøjtning i en vene.

3. Forebyggelse af blodstørkning i slangerne på dialysemaskiner

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt.
- Thorinane sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen. Denne mængde er sædvanligvis nok til en dialysebehandling på 4 timer. Hvis det er nødvendigt, kan der dog indsprøjtes en dosis mere på 50 IE til 100 IE (0,5-1 mg) pr. kg legemsvægt.

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjt.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.

- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op ad puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra navlen og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

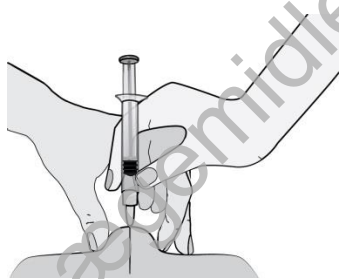


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

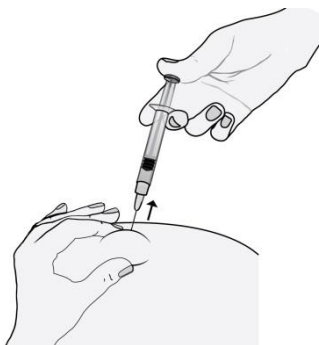
- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant) og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingern på den anden hånd.

Sørg for at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen**.

- 6) Hold sprøjten, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejerske, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Skift mellem blodfortyndende medicin

- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin)*
Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvor længe du skal have Thorinane.
- *Skift fra blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin) til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage K-vitamin-antagonisten. Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Thorinane.
- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet direkte orale antikoagulantia*
Du skal stoppe med at bruge Thorinane. Du skal begynde at tage den direkte orale antikoagulans 0-2 timer før, du skulle have haft den næste indsprøjtning. Derefter skal du fortsætte som planlagt.
- *Skift fra direkte orale antikoagulantia til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage den direkte orale antikoagulans. Der skal gå 12 timer efter den sidste dosis af den direkte orale antikoagulans, før du må begynde behandlingen med Thorinane.

Brug til børn og unge

THORINANE' (og relaterede navne) sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge.

Hvis du har brugt for meget Thorinane

Hvis du tror, at du har taget for meget eller for lidt Thorinane, skal du straks fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har tegn på, at det er et problem. Hvis et barn ved et uheld indsprøjter eller synker Thorinane, skal barnet straks bringes på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Thorinane

Hvis du har glemt at give dig selv en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke give dig selv en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis. Hvis du noterer indsprøjtningerne i en dagbog, kan det hjælpe dig med at huske dem.

Hvis du holder op med at bruge Thorinane

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Det er vigtigt, at du bliver ved med at få dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du kan stoppe. Hvis du stopper med at bruge det, kan du få en blodprop, hvilket kan være meget farligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.
Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Thorinane kan som anden lignende medicin (blodfortyndende medicin) medføre blødning, som kan være livstruende. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får enhver form for blødning, som ikke stopper af sig selv, eller hvis du får tegn på alvorlig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse).

Lægen vil muligvis følge dig tæt eller ændre din behandling.

Du skal straks stoppe med at bruge Thorinane og kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, mund, svælg eller øjne).

Du skal straks fortælle det til lægen

- Hvis du får tegn på, at du har fået en blodprop, f.eks.:
 - krampelignende smerter, rødme, varmekølelse eller hævelse i det ene ben – dette er symptomer på blodprop i en dybtliggende vene
 - åndenød, smerter i brystkassen, besvimelse eller ophostning af blod – dette er symptomer på en blodprop i lungerne
- Hvis du får et smertefuldt udslæt med mørkerøde pletter under huden, der ikke går væk, når man trykker på dem.

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader.

Samlet liste over bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Blødning.
- Forhøjede leverenzymmer.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Du får blå mærker lettere end normalt. Dette kan skyldes, at du har færre blodplader.
- Lyserøde områder på huden. Dette ses oftest i det område, hvor Thorinane er blevet sprøjtet ind.
- Hududslæt (nældefeber).
- Kløende, rød hud.
- Blå mærker eller smerter på injektionsstedet.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Forhøjet antal blodplader.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, kraftig hovedpine. Dette kan være tegn på en hjerneblødning.
- En følelse af ømhed og hævelse i maven. Dette kan være en indre blødning i maven.
- Store, røde, uregelmæssige hudskader med eller uden blærer.
- Hudirritation (lokal irritation).
- Gultfarvning af huden eller øjnene og mørkfarvet urin. Dette kan skyldes et problem med leveren.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne kan omfatte: udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Forhøjet kalium i blodet. Dette er mere sandsynligt hos personer med nyreproblemer eller sukkersyge (diabetes). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.

- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofile granulocytter). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.
- Hårtab.
- Knogleskørhed (osteoporose – en sygdom, hvor du har en højere risiko for knoglebrud) efter langvarig brug.
- Efter rygmarspunktur eller rygmarsbedøvelse: En prikkende fornemmelse, følelsesløshed og muskelsvækkelse (især i de nedre dele af kroppen).
- Manglende kontrol over blære eller tarme (så man ikke kan kontrollere, hvornår man skal på toilettet).
- Hård klump eller knude på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Efter fortynding skal opløsningen anvendes inden for 8 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis injektionsvæsken ser anderledes ud.

De fyldte Thorinane-sprøjter er kun til brug til en enkelt dosis. Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thorinane indeholder

- Aktivt stof: enoxaparinnatrium.
Hver ml indeholder 100 mg enoxaparinnatrium.
Hver fyldt injektionssprøjte med 0,2 ml indeholder 2.000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

0,2 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Fås i pakninger med 2 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Holland

Fremstiller

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athen, Attiki 15771
Grækenland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thorinane 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske, opløsning Enoxaparinatrium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane
3. Sådan skal du bruge Thorinane
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thorinane indeholder det aktive stof enoxaparinatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes lavmolekylære hepariner.

Thorinane virker på to måder.

- 1) Det forhindrer eksisterende blodpropper i at blive større. Det hjælper kroppen med at nedbryde blodpropperne, så de ikke gør skade.
- 2) Det forhindrer, at der dannes blodpropper i blodet.

Thorinane kan anvendes til:

- At behandle blodpropper i blodet
- At forhindre, at der dannes blodpropper i blodet i følgende situationer:
 - Før og efter en operation
 - Under en periode med begrænset bevægelighed på grund af akut sygdom
 - Hvis du har ustabil angina pectoris (hvor der kun kommer begrænset blod til hjertet)
 - Efter et hjertetilfælde
- At forhindre, at blodet størkner i slangerne på en dialysemaskine (bruges til personer med alvorlige nyreproblemer).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane

Brug ikke Thorinane:

- Hvis du er allergisk over for enoxaparinatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være: Udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Hvis du er allergisk over for heparin eller andre lavmolekylære hepariner som f.eks. nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Hvis du haft en allergisk reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af de celler, der får blodet til at størkne (blodplader) (denne reaktion kaldes heparininduceret trombocytopeni) inden for de seneste 100 dage, eller hvis du har antistoffer mod enoxaparin i blodet.
- Hvis du bløder kraftigt, eller hvis du har en sygdom med en høj risiko for blødning (f.eks. mavesår, eller hvis du for nyligt er blevet opereret i hjernen eller øjnene), eller hvis du for nyligt har haft en hjerneblødning.
- Hvis du får Thorinane til behandling af blodpropper i kroppen og inden for 24 timer skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse eller skal have foretaget lumbalpunktur.

Advarsler og forsigtighedsregler

Thorinane bør ikke umiddelbart udskiftes med anden medicin, der tilhører gruppen af lavmolekylære hepariner. Det skyldes, at de ikke er helt ens, ikke virker på samme måde og ikke skal anvendes på samme måde.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thorinane:

- hvis du har haft en reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af blodplader
- hvis du skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse (se "Operationer og bedøvelse"): et tidsinterval mellem brug af Thorinane og denne procedure skal overholdes
- hvis du har fået indsat en hjerteklap
- hvis du har endocarditis (en infektion i den hinde, der dækker hjertets inderside)
- hvis du tidligere har haft mavesår
- hvis du for nyligt har haft et slagtilfælde
- hvis du har forhøjet blodtryk
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller problemer med blodårerne i øjet/øjnene på grund af diabetes (kaldes diabetisk retinopati)
- hvis du for nyligt er blevet opereret i øjnene eller hjernen
- hvis du er ældre (over 65 år) og især, hvis du er over 75 år
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du vejer for lidt eller for meget
- hvis du har et højt indhold af kalium i blodet (kan ses i en blodprøve)
- hvis du bruger medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (se nedenstående afsnit "Brug af anden medicin sammen med Thorinane").

Du skal måske have taget en blodprøve, før du begynder at bruge denne medicin og med jævne mellemrum, mens du bruger medicinen. På den måde kan lægen kontrollere mængden af blodplader (blodceller, der er involveret i blodets størkning) og kalium i blodet.

Brug af anden medicin sammen med Thorinane

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig

- Warfarin – et blodfortyndende lægemiddel
- Acetylsalicylsyre, clopidogrel eller andre lægemidler, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper (se også punkt 3, "Skift mellem blodfortyndende medicin")
- Dextran-indsprøjtning – bruges som erstatning for blod
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac og andre lægemidler kendt som non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer, som anvendes til behandling af smerter og hævelse i forbindelse med gigt og andre sygdomme
- Prednisolon, dexamethason og andre lægemidler til behandling af astma, leddegigt og andre sygdomme
- Medicin, som øger indholdet af kalium i blodet, f.eks. kaliumholdig salterstatning, vanddrivende midler, nogle typer hjertemedicin.

Operationer og bedøvelse

Hvis du skal have foretaget en rygmarspunktur eller en operation, hvor du skal have en rygmarsbedøvelse eller epidural bedøvelse, skal du fortælle lægen, at du får Thorinane. Se afsnittet "Brug ikke Thorinane". Fortæl også lægen, hvis du har problemer med ryggen, eller hvis du nogensinde er blevet opereret i ryggen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få lægemidlet, hvis du er gravid og har en mekanisk hjerteklap, da du kan have en større risiko for at få blodpropper. Lægen vil drøfte dette med dig.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Thorinane påvirker ikke evnen til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Sundhedspersonalet bør notere præparatets handelsnavn og batchnummer i din journal.

Thorinane indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Thorinane

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan får du lægemidlet

- Du vil få Thorinane af en læge eller sygeplejerske. Det skyldes, at det skal gives som en indsprøjtning.
- Når du bliver udskrevet, skal du muligvis fortsætte med at bruge Thorinane og give det til dig selv (se nedenstående anvisninger i, hvordan du skal gøre dette).
- Thorinane gives normalt som en indsprøjtning under huden (subkutan).
- Thorinane kan gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøst) efter bestemte typer hjerteanfald eller operationer.
- Thorinane kan sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen.

Thorinane må ikke sprøjtes ind i en muskel.

Så meget får du

- Lægen beslutter, hvor meget af lægemidlet du skal have. Den mængde, du får, afhænger af, hvorfor du får det.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil du muligvis få en mindre dosis Thorinane.

1. Behandling af blodpropper

- Den sædvanlige dosis er 150 IE (1,5 mg) pr. kg legemsvægt en gang dagligt eller 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt to gange dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

2. Til forebyggelse af blodpropper i følgende situationer:

- ❖ *Operation eller perioder med sengeleje/begrænset bevægelighed på grund af sygdom*
- Dosis afhænger af risikoen for, at du får en blodprop. Du vil få 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.

- Hvis du skal opereres, vil du normalt få den første indsprøjtning 2 timer eller 12 timer inden operationen.
- Hvis du ligger i sengen/har begrænset bevægelighed på grund af sygdom, vil du normalt få 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal behandles med Thorinane.

❖ *Efter et hjerteanfald*

Thorinane kan anvendes ved to forskellige former for hjerteanfald, STEMI (myokardieinfarkt med ST-elevation) eller non-STEMI (NSTEMI, myokardieinfarkt uden ST-elevation). Den dosis Thorinane, du får, afhænger af din alder og den type hjerteanfald, du har haft.

Hjerteanfald af typen NSTEMI:

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er under 75 år:

- Du får en startdosis på 3.000 IE (30 mg) Thorinane som en indsprøjtning i en vene.
- Straks efter indsprøjtningen i venen vil du også få lægemidlet som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion). Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er 75 år og derover:

- Den sædvanlige dosis er 75 IE (0,75 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Den højeste dosis Thorinane, der gives i de to første indsprøjtninger, er 7.500 IE (75 mg).
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Til patienter, der får foretaget perkutan koronar intervention (ballonudvidelse):

Afhængigt af, hvornår du sidst har fået Thorinane, vil lægen beslutte, om du skal have yderligere en dosis af dette lægemiddel inden ballonudvidelsen.

Det vil blive givet som en indsprøjtning i en vene.

3. Forebyggelse af blodstørkning i slangerne på dialysemaskiner

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt.
- Thorinane sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen. Denne mængde er sædvanligvis nok til en dialysebehandling på 4 timer. Hvis det er nødvendigt, kan der dog indsprøjtes en dosis mere på 50 IE til 100 IE (0,5-1 mg) pr. kg legemsvægt.

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjt.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.

- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjtne lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op ad puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra navlen og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningsssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

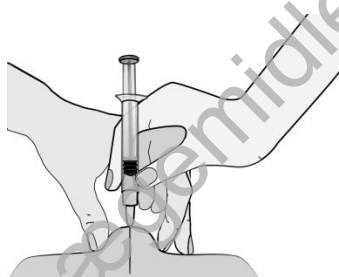


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

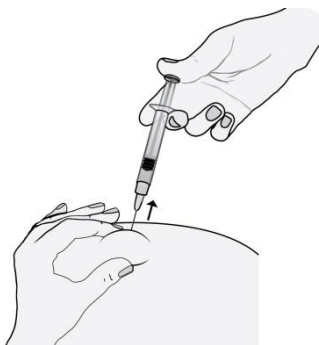
- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant) og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingern på den anden hånd.

Sørg for at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejerske, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Skift mellem blodfortyndende medicin

- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin)*
Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvor længe du skal have Thorinane.
- *Skift fra blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin) til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage K-vitamin-antagonisten. Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Thorinane.
- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet direkte orale antikoagulantia*
Du skal stoppe med at bruge Thorinane. Du skal begynde at tage den direkte orale antikoagulant 0-2 timer før, du skulle have haft den næste indsprøjtning. Derefter skal du fortsætte som planlagt.
- *Skift fra direkte orale antikoagulantia til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage den direkte orale antikoagulant. Der skal gå 12 timer efter den sidste dosis af den direkte orale antikoagulant, før du må begynde behandlingen med Thorinane.

Brug til børn og unge

THORINANE' (og relaterede navne) sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge.

Hvis du har brugt for meget Thorinane

Hvis du tror, at du har taget for meget eller for lidt Thorinane, skal du straks fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har tegn på, at det er et problem. Hvis et barn ved et uheld indsprøjter eller synker Thorinane, skal barnet straks bringes på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Thorinane

Hvis du har glemt at give dig selv en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke give dig selv en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis. Hvis du noterer indsprøjtningerne i en dagbog, kan det hjælpe dig med at huske dem.

Hvis du holder op med at bruge Thorinane

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Det er vigtigt, at du bliver ved med at få dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du kan stoppe. Hvis du stopper med at bruge det, kan du få en blodprop, hvilket kan være meget farligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Thorinane kan som anden lignende medicin (blodfortyndende medicin) medføre blødning, som kan være livstruende. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får enhver form for blødning, som ikke stopper af sig selv, eller hvis du får tegn på alvorlig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse).

Lægen vil muligvis følge dig tæt eller ændre din behandling.

Du skal straks stoppe med at bruge Thorinane og kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, mund, svælg eller øjne).

Du skal straks fortælle det til lægen

- Hvis du får tegn på, at du har fået en blodprop, f.eks.:
 - krampelignende smerter, rødme, varmekølelse eller hævelse i det ene ben – dette er symptomer på blodprop i en dybtliggende vene
 - åndenød, smerter i brystkassen, besvimelse eller ophostning af blod – dette er symptomer på en blodprop i lungerne
- Hvis du får et smertefuldt udslæt med mørkerøde pletter under huden, der ikke går væk, når man trykker på dem.

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader.

Samlet liste over bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Blødning.
- Forhøjede leverenzymmer.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Du får blå mærker lettere end normalt. Dette kan skyldes, at du har færre blodplader.
- Lyserøde områder på huden. Dette ses oftest i det område, hvor Thorinane er blevet sprøjtet ind.
- Hududslæt (nældefeber).
- Kløende, rød hud.
- Blå mærker eller smerter på injektionsstedet.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Forhøjet antal blodplader.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, kraftig hovedpine. Dette kan være tegn på en hjerneblødning.
- En følelse af ømhed og hævelse i maven. Dette kan være en indre blødning i maven.
- Store, røde, uregelmæssige hudskader med eller uden blærer.
- Hudirritation (lokal irritation).
- Gultfarvning af huden eller øjnene og mørkfarvet urin. Dette kan skyldes et problem med leveren.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne kan omfatte: udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Forhøjet kalium i blodet. Dette er mere sandsynligt hos personer med nyreproblemer eller sukkersyge (diabetes). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.

- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofile granulocytter). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.
- Hårtab.
- Knogleskørhed (osteoporose – en sygdom, hvor du har en højere risiko for knoglebrud) efter langvarig brug.
- Efter rygmarspunktur eller rygmarsbedøvelse: En prikkende fornemmelse, følelsesløshed og muskelsvækkelse (især i de nedre dele af kroppen).
- Manglende kontrol over blære eller tarme (så man ikke kan kontrollere, hvornår man skal på toilettet).
- Hård klump eller knude på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Efter fortynding skal opløsningen anvendes inden for 8 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis injektionsvæsken ser anderledes ud.

De fyldte Thorinane-sprøjter er kun til brug til en enkelt dosis. Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thorinane indeholder

- Aktivt stof: enoxaparinnatrium.
Hver ml indeholder 100 mg enoxaparinnatrium.
Hver fyldt injektionssprøjte med 0,4 ml indeholder 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

0,4 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Fås i pakninger med 2 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Holland

Fremstiller

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athen, Attiki 15771
Grækenland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thorinane 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvæske, opløsning Enoxaparinatrium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane
3. Sådan skal du bruge Thorinane
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thorinane indeholder det aktive stof enoxaparinatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes lavmolekylære hepariner.

Thorinane virker på to måder.

- 1) Det forhindrer eksisterende blodpropper i at blive større. Det hjælper kroppen med at nedbryde blodpropperne, så de ikke gør skade.
- 2) Det forhindrer, at der dannes blodpropper i blodet.

Thorinane kan anvendes til:

- At behandle blodpropper i blodet
- At forhindre, at der dannes blodpropper i blodet i følgende situationer:
 - Før og efter en operation
 - Under en periode med begrænset bevægelighed på grund af akut sygdom
 - Hvis du har ustabil angina pectoris (hvor der kun kommer begrænset blod til hjertet)
 - Efter et hjertetilfælde
- At forhindre, at blodet størkner i slangerne på en dialysemaskine (bruges til personer med alvorlige nyreproblemer).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane

Brug ikke Thorinane:

- Hvis du er allergisk over for enoxaparinatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være: Udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Hvis du er allergisk over for heparin eller andre lavmolekylære hepariner som f.eks. nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Hvis du haft en allergisk reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af de celler, der får blodet til at størkne (blodplader) (denne reaktion kaldes heparininduceret trombocytopeni) inden for de seneste 100 dage, eller hvis du har antistoffer mod enoxaparin i blodet.
- Hvis du bløder kraftigt, eller hvis du har en sygdom med en høj risiko for blødning (f.eks. mavesår, eller hvis du for nyligt er blevet opereret i hjernen eller øjnene), eller hvis du for nyligt har haft en hjerneblødning.
- Hvis du får Thorinane til behandling af blodpropper i kroppen og inden for 24 timer skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse eller skal have foretaget lumbalpunktur.

Advarsler og forsigtighedsregler

Thorinane bør ikke umiddelbart udskiftes med anden medicin, der tilhører gruppen af lavmolekylære hepariner. Det skyldes, at de ikke er helt ens, ikke virker på samme måde og ikke skal anvendes på samme måde.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thorinane:

- hvis du har haft en reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af blodplader
- hvis du skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse (se "Operationer og bedøvelse"): et tidsinterval mellem brug af Thorinane og denne procedure skal overholdes
- hvis du har fået indsat en hjerteklap
- hvis du har endocarditis (en infektion i den hinde, der dækker hjertets inderside)
- hvis du tidligere har haft mavesår
- hvis du for nyligt har haft et slagtilfælde
- hvis du har forhøjet blodtryk
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller problemer med blodårerne i øjet/øjnene på grund af diabetes (kaldes diabetisk retinopati)
- hvis du for nyligt er blevet opereret i øjnene eller hjernen
- hvis du er ældre (over 65 år) og især, hvis du er over 75 år
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du vejer for lidt eller for meget
- hvis du har et højt indhold af kalium i blodet (kan ses i en blodprøve)
- hvis du bruger medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (se nedenstående afsnit "Brug af anden medicin sammen med Thorinane").

Du skal måske have taget en blodprøve, før du begynder at bruge denne medicin og med jævne mellemrum, mens du bruger medicinen. På den måde kan lægen kontrollere mængden af blodplader (blodceller, der er involveret i blodets størkning) og kalium i blodet.

Brug af anden medicin sammen med Thorinane

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig

- Warfarin – et blodfortyndende lægemiddel
- Acetylsalicylsyre, clopidogrel eller andre lægemidler, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper (se også punkt 3, "Skift mellem blodfortyndende medicin")
- Dextran-indsprøjtning – bruges som erstatning for blod
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac og andre lægemidler kendt som non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer, som anvendes til behandling af smerter og hævelse i forbindelse med gigt og andre sygdomme
- Prednisolon, dexamethason og andre lægemidler til behandling af astma, leddegigt og andre sygdomme
- Medicin, som øger indholdet af kalium i blodet, f.eks. kaliumholdig salterstatning, vanddrivende midler, nogle typer hjertemedicin.

Operationer og bedøvelse

Hvis du skal have foretaget en rygmarspunktur eller en operation, hvor du skal have en rygmarsbedøvelse eller epidural bedøvelse, skal du fortælle lægen, at du får Thorinane. Se afsnittet "Brug ikke Thorinane". Fortæl også lægen, hvis du har problemer med ryggen, eller hvis du nogensinde er blevet opereret i ryggen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få lægemidlet, hvis du er gravid og har en mekanisk hjerteklap, da du kan have en større risiko for at få blodpropper. Lægen vil drøfte dette med dig.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Thorinane påvirker ikke evnen til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Sundhedspersonalet bør notere præparatets handelsnavn og batchnummer i din journal.

Thorinane indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Thorinane

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan får du lægemidlet

- Du vil få Thorinane af en læge eller sygeplejerske. Det skyldes, at det skal gives som en indsprøjtning.
- Når du bliver udskrevet, skal du muligvis fortsætte med at bruge Thorinane og give det til dig selv (se nedenstående anvisninger i, hvordan du skal gøre dette).
- Thorinane gives normalt som en indsprøjtning under huden (subkutan).
- Thorinane kan gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøst) efter bestemte typer hjerteanfald eller operationer.
- Thorinane kan sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen.

Thorinane må ikke sprøjtes ind i en muskel.

Så meget får du

- Lægen beslutter, hvor meget af lægemidlet du skal have. Den mængde, du får, afhænger af, hvorfor du får det.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil du muligvis få en mindre dosis Thorinane.

1. Behandling af blodpropper

- Den sædvanlige dosis er 150 IE (1,5 mg) pr. kg legemsvægt en gang dagligt eller 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt to gange dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

2. Til forebyggelse af blodpropper i følgende situationer:

- ❖ *Operation eller perioder med sengeleje/begrænset bevægelighed på grund af sygdom*
- Dosis afhænger af risikoen for, at du får en blodprop. Du vil få 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.

- Hvis du skal opereres, vil du normalt få den første indsprøjtning 2 timer eller 12 timer inden operationen.
- Hvis du ligger i sengen/har begrænset bevægelighed på grund af sygdom, vil du normalt få 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal behandles med Thorinane.

❖ *Efter et hjerteanfald*

Thorinane kan anvendes ved to forskellige former for hjerteanfald, STEMI (myokardieinfarkt med ST-elevation) eller non-STEMI (NSTEMI, myokardieinfarkt uden ST-elevation). Den dosis Thorinane, du får, afhænger af din alder og den type hjerteanfald, du har haft.

Hjerteanfald af typen NSTEMI:

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er under 75 år:

- Du får en startdosis på 3.000 IE (30 mg) Thorinane som en indsprøjtning i en vene.
- Straks efter indsprøjtningen i venen vil du også få lægemidlet som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion). Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er 75 år og derover:

- Den sædvanlige dosis er 75 IE (0,75 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Den højeste dosis Thorinane, der gives i de to første indsprøjtninger, er 7.500 IE (75 mg).
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Til patienter, der får foretaget perkutan koronar intervention (ballonudvidelse):

Afhængigt af, hvornår du sidst har fået Thorinane, vil lægen beslutte, om du skal have yderligere en dosis af dette lægemiddel inden ballonudvidelsen.

Det vil blive givet som en indsprøjtning i en vene.

3. Forebyggelse af blodstørkning i slangerne på dialysemaskiner

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt.
- Thorinane sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen. Denne mængde er sædvanligvis nok til en dialysebehandling på 4 timer. Hvis det er nødvendigt, kan der dog indsprøjtes en dosis mere på 50 IE til 100 IE (0,5-1 mg) pr. kg legemsvægt.

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjt.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.

- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op ad puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra navlen og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

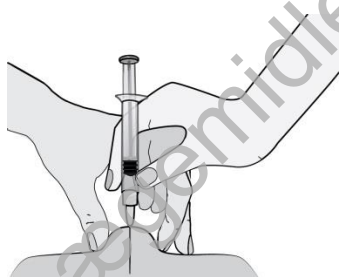


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

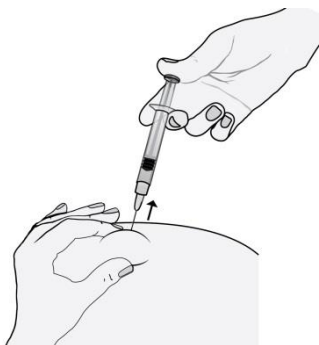
- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant) og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingern på den anden hånd.

Sørg for at **holde hudfolden sammenklemt under hele indsprøjtningen**.

- 6) Hold sprøjten, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejerske, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Skift mellem blodfortyndende medicin

- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin)*
Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvor længe du skal have Thorinane.
- *Skift fra blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin) til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage K-vitamin-antagonisten. Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Thorinane.
- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet direkte orale antikoagulantia*
Du skal stoppe med at bruge Thorinane. Du skal begynde at tage den direkte orale antikoagulant 0-2 timer før, du skulle have haft den næste indsprøjtning. Derefter skal du fortsætte som planlagt.
- *Skift fra direkte orale antikoagulantia til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage den direkte orale antikoagulant. Der skal gå 12 timer efter den sidste dosis af den direkte orale antikoagulant, før du må begynde behandlingen med Thorinane.

Brug til børn og unge

THORINANE' (og relaterede navne) sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge.

Hvis du har brugt for meget Thorinane

Hvis du tror, at du har taget for meget eller for lidt Thorinane, skal du straks fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har tegn på, at det er et problem. Hvis et barn ved et uheld indsprøjter eller synker Thorinane, skal barnet straks bringes på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Thorinane

Hvis du har glemt at give dig selv en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke give dig selv en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis. Hvis du noterer indsprøjtningerne i en dagbog, kan det hjælpe dig med at huske dem.

Hvis du holder op med at bruge Thorinane

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Det er vigtigt, at du bliver ved med at få dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du kan stoppe. Hvis du stopper med at bruge det, kan du få en blodprop, hvilket kan være meget farligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Thorinane kan som anden lignende medicin (blodfortyndende medicin) medføre blødning, som kan være livstruende. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får enhver form for blødning, som ikke stopper af sig selv, eller hvis du får tegn på alvorlig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse).

Lægen vil muligvis følge dig tæt eller ændre din behandling.

Du skal straks stoppe med at bruge Thorinane og kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, mund, svælg eller øjne).

Du skal straks fortælle det til lægen

- Hvis du får tegn på, at du har fået en blodprop, f.eks.:
 - krampelignende smerter, rødme, varmekølelse eller hævelse i det ene ben – dette er symptomer på blodprop i en dybtliggende vene
 - åndenød, smerter i brystkassen, besvimelse eller ophostning af blod – dette er symptomer på en blodprop i lungerne
- Hvis du får et smertefuldt udslæt med mørkerøde pletter under huden, der ikke går væk, når man trykker på dem.

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader.

Samlet liste over bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Blødning.
- Forhøjede leverenzymmer.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Du får blå mærker lettere end normalt. Dette kan skyldes, at du har for få blodplader.
- Lyserøde områder på huden. Dette ses oftest i det område, hvor Thorinane er blevet sprøjtet ind.
- Hududslæt (nældefeber).
- Kløende, rød hud.
- Blå mærker eller smerter på injektionsstedet.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Forhøjet antal blodplader.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, kraftig hovedpine. Dette kan være tegn på en hjerneblødning.
- En følelse af ømhed og hævelse i maven. Dette kan være en indre blødning i maven.
- Store, røde, uregelmæssige hudskader med eller uden blærer.
- Hudirritation (lokal irritation).
- Gulfarvning af huden eller øjnene og mørkfarvet urin. Dette kan skyldes et problem med leveren.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne kan omfatte: udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Forhøjet kalium i blodet. Dette er mere sandsynligt hos personer med nyreproblemer eller sukkersyge (diabetes). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.

- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofile granulocytter). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.
- Hårtab.
- Knogleskørhed (osteoporose – en sygdom, hvor du har en højere risiko for knoglebrud) efter langvarig brug.
- Efter rygmarspunktur eller rygmarsbedøvelse: En prikkende fornemmelse, følelsesløshed og muskelsvækkelse (især i de nedre dele af kroppen).
- Manglende kontrol over blære eller tarme (så man ikke kan kontrollere, hvornår man skal på toilettet).
- Hård klump eller knude på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Efter fortynding skal opløsningen anvendes inden for 8 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis injektionsvæsken ser anderledes ud.

De fyldte Thorinane-sprøjter er kun til brug til en enkelt dosis. Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thorinane indeholder

- Aktivt stof: enoxaparinnatrium.
Hver ml indeholder 100 mg enoxaparinnatrium.
Hver fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml indeholder 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

0,6 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Fås i pakninger med 2 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Holland

Fremstiller

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athen, Attiki 15771
Grækenland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thorinane 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvæske, opløsning Enoxaparinatrium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane
3. Sådan skal du bruge Thorinane
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thorinane indeholder det aktive stof enoxaparinatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes lavmolekylære hepariner.

Thorinane virker på to måder.

- 1) Det forhindrer eksisterende blodpropper i at blive større. Det hjælper kroppen med at nedbryde blodpropperne, så de ikke gør skade.
- 2) Det forhindrer, at der dannes blodpropper i blodet.

Thorinane kan anvendes til:

- At behandle blodpropper i blodet
- At forhindre, at der dannes blodpropper i blodet i følgende situationer:
 - Før og efter en operation
 - Under en periode med begrænset bevægelighed på grund af akut sygdom
 - Hvis du har ustabil angina pectoris (hvor der kun kommer begrænset blod til hjertet)
 - Efter et hjertetilfælde
- At forhindre, at blodet størkner i slangerne på en dialysemaskine (bruges til personer med alvorlige nyreproblemer).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane

Brug ikke Thorinane:

- Hvis du er allergisk over for enoxaparinatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være: Udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.

- Hvis du er allergisk over for heparin eller andre lavmolekylære hepariner som f.eks. nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.
- Hvis du haft en allergisk reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af de celler, der får blodet til at størkne (blodplader) (denne reaktion kaldes heparininduceret trombocytopeni) inden for de seneste 100 dage, eller hvis du har antistoffer mod enoxaparin i blodet.
- Hvis du bløder kraftigt, eller hvis du har en sygdom med en høj risiko for blødning (f.eks. mavesår, eller hvis du for nyligt er blevet opereret i hjernen eller øjnene), eller hvis du for nyligt har haft en hjerneblødning.
- Hvis du får Thorinane til behandling af blodpropper i kroppen og inden for 24 timer skal have en rygmarvsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse eller skal have foretaget lumbalpunktur.

Advarsler og forsigtighedsregler

Thorinane bør ikke umiddelbart udskiftes med anden medicin, der tilhører gruppen af lavmolekylære hepariner. Det skyldes, at de ikke er helt ens, ikke virker på samme måde og ikke skal anvendes på samme måde.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thorinane:

- hvis du har haft en reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af blodplader
- hvis du skal have en rygmarvsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse (se ”Operationer og bedøvelse”): et tidsinterval mellem brug af Thorinane og denne procedure skal overholdes
- hvis du har fået indsat en hjerteklap
- hvis du har endocarditis (en infektion i den hinde, der dækker hjertets inderside)
- hvis du tidligere har haft mavesår
- hvis du for nyligt har haft et slagtilfælde
- hvis du har forhøjet blodtryk
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller problemer med blodårerne i øjet/øjnene på grund af diabetes (kaldes diabetisk retinopati)
- hvis du for nyligt er blevet opereret i øjnene eller hjernen
- hvis du er ældre (over 65 år) og især, hvis du er over 75 år
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du vejer for lidt eller for meget
- hvis du har et højt indhold af kalium i blodet (kan ses i en blodprøve)
- hvis du bruger medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (se nedenstående afsnit ”Brug af anden medicin sammen med Thorinane”).

Du skal måske have taget en blodprøve, før du begynder at bruge denne medicin og med jævne mellemrum, mens du bruger medicinen. På den måde kan lægen kontrollere mængden af blodplader (blodceller, der er involveret i blodets størkning) og kalium i blodet.

Brug af anden medicin sammen med Thorinane

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Warfarin – et blodfortyndende lægemiddel
- Acetylsalicylsyre, clopidogrel eller andre lægemidler, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper (se også punkt 3, ”Skift mellem blodfortyndende medicin”)
- Dextran-indsprøjtning – bruges som erstatning for blod
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac og andre lægemidler kendt som non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer, som anvendes til behandling af smerter og hævelse i forbindelse med gigt og andre sygdomme
- Prednisolon, dexamethason og andre lægemidler til behandling af astma, leddegigt og andre sygdomme

- Medicin, som øger indholdet af kalium i blodet, f.eks. kaliumholdig salterstatning, vanddrivende midler, nogle typer hjertemedicin.

Operationer og bedøvelse

Hvis du skal have foretaget en rygmærspunktur eller en operation, hvor du skal have en rygmærbedøvelse eller epidural bedøvelse, skal du fortælle lægen, at du får Thorinane. Se afsnittet ”Brug ikke Thorinane”. Fortæl også lægen, hvis du har problemer med ryggen, eller hvis du nogensinde er blevet opereret i ryggen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få lægemidlet, hvis du er gravid og har en mekanisk hjerteklap, da du kan have en større risiko for at få blodpropper. Lægen vil drøfte dette med dig.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Thorinane påvirker ikke evnen til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Sundhedspersonalet bør notere præparatets handelsnavn og batchnummer i din journal.

Thorinane indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Thorinane

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan får du lægemidlet

- Du vil få Thorinane af en læge eller sygeplejerske. Det skyldes, at det skal gives som en indsprøjtning.
- Når du bliver udskrevet, skal du muligvis fortsætte med at bruge Thorinane og give det til dig selv (se nedenstående anvisninger i, hvordan du skal gøre dette).
- Thorinane gives normalt som en indsprøjtning under huden (subkutan).
- Thorinane kan gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøst) efter bestemte typer hjerteanfald eller operationer.
- Thorinane kan sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen.

Thorinane må ikke sprøjtes ind i en muskel.

Så meget får du

- Lægen beslutter, hvor meget af lægemidlet du skal have. Den mængde, du får, afhænger af, hvorfor du får det.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil du muligvis få en mindre dosis Thorinane.

1. Behandling af blodpropper

- Den sædvanlige dosis er 150 IE (1,5 mg) pr. kg legemsvægt en gang dagligt eller 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt to gange dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

2. Til forebyggelse af blodpropper i følgende situationer:

- ❖ *Operation eller perioder med sengeleje/begrænset bevægelighed på grund af sygdom*
- Dosis afhænger af risikoen for, at du får en blodprop. Du vil få 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Hvis du skal opereres, vil du normalt få den første indsprøjtning 2 timer eller 12 timer inden operationen.
- Hvis du ligger i sengen/har begrænset bevægelighed på grund af sygdom, vil du normalt få 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal behandles med Thorinane.

❖ *Efter et hjerteanfald*

Thorinane kan anvendes ved to forskellige former for hjerteanfald, STEMI (myokardieinfarkt med ST-elevation) eller non-STEMI (NSTEMI, myokardieinfarkt uden ST-elevation). Den dosis Thorinane, du får, afhænger af din alder og den type hjerteanfald, du har haft.

Hjerteanfald af typen NSTEMI:

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er under 75 år:

- Du får en startdosis på 3.000 IE (30 mg) Thorinane som en indsprøjtning i en vene.
- Straks efter indsprøjtningen i venen vil du også få lægemidlet som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion). Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er 75 år og derover:

- Den sædvanlige dosis er 75 IE (0,75 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Den højeste dosis Thorinane, der gives i de to første indsprøjtninger, er 7.500 IE (75 mg).
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Til patienter, der får foretaget perkutan koronar intervention (ballonudvidelse):

Afhængigt af, hvornår du sidst har fået Thorinane, vil lægen beslutte, om du skal have yderligere en dosis af dette lægemiddel inden ballonudvidelsen.

Det vil blive givet som en indsprøjtning i en vene.

3. Forebyggelse af blodstørkning i slangerne på dialysemaskiner

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt.
- Thorinane sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen. Denne mængde er sædvanligvis nok til en dialysebehandling på 4 timer. Hvis det er nødvendigt, kan der dog indsprøjtes en dosis mere på 50 IE til 100 IE (0,5-1 mg) pr. kg legemsvægt.

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjte.

- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.
- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningsssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op ad puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra navlen og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningsssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

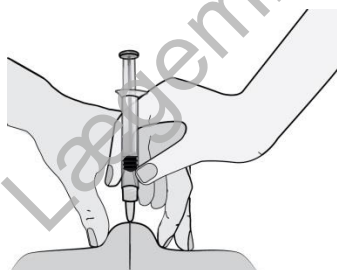


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

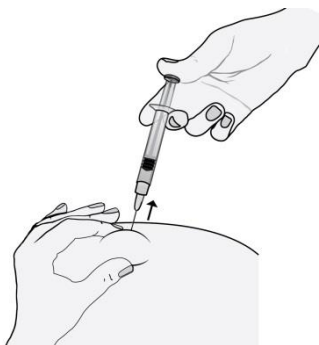
- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant) og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingern på den anden hånd.

Sørg for at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen**.

- 6) Hold sprøjten, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejerske, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Skift mellem blodfortyndende medicin

- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin)*
Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvor længe du skal have Thorinane.
- *Skift fra blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin) til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage K-vitamin-antagonisten. Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Thorinane.
- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet direkte orale antikoagulantia*
Du skal stoppe med at bruge Thorinane. Du skal begynde at tage den direkte orale antikoagulant 0-2 timer før, du skulle have haft den næste indsprøjtning. Derefter skal du fortsætte som planlagt.
- *Skift fra direkte orale antikoagulantia til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage den direkte orale antikoagulant. Der skal gå 12 timer efter den sidste dosis af den direkte orale antikoagulant, før du må begynde behandlingen med Thorinane.

Brug til børn og unge

THORINANE' (og relaterede navne) sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge.

Hvis du har brugt for meget Thorinane

Hvis du tror, at du har taget for meget eller for lidt Thorinane, skal du straks fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har tegn på, at det er et problem. Hvis et barn ved et uheld indsprøjter eller synker Thorinane, skal barnet straks bringes på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Thorinane

Hvis du har glemt at give dig selv en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke give dig selv en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis. Hvis du noterer indsprøjtningerne i en dagbog, kan det hjælpe dig med at huske dem.

Hvis du holder op med at bruge Thorinane

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Det er vigtigt, at du bliver ved med at få dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du kan stoppe. Hvis du stopper med at bruge det, kan du få en blodprop, hvilket kan være meget farligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Thorinane kan som anden lignende medicin (blodfortyndende medicin) medføre blødning, som kan være livstruende. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får enhver form for blødning, som ikke stopper af sig selv, eller hvis du får tegn på alvorlig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse).

Lægen vil muligvis følge dig tæt eller ændre din behandling.

Du skal straks stoppe med at bruge Thorinane og kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, mund, svælg eller øjne).

Du skal straks fortælle det til lægen

- Hvis du får tegn på, at du har fået en blodprop, f.eks.:
 - krampelignende smerter, rødme, varmekølelse eller hævelse i det ene ben – dette er symptomer på blodprop i en dybtliggende vene
 - åndenød, smerter i brystkassen, besvimelse eller ophostning af blod – dette er symptomer på en blodprop i lungerne
- Hvis du får et smertefuldt udslæt med mørkerøde pletter under huden, der ikke går væk, når man trykker på dem.

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader.

Samlet liste over bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Blødning.
- Forhøjede leverenzymmer.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Du får blå mærker lettere end normalt. Dette kan skyldes, at du har få blodplader.
- Lyserøde områder på huden. Dette ses oftest i det område, hvor Thorinane er blevet sprøjtet ind.
- Hududslæt (nældefeber).
- Kløende, rød hud.
- Blå mærker eller smerter på injektionsstedet.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Forhøjet antal blodplader.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, kraftig hovedpine. Dette kan være tegn på en hjerneblødning.
- En følelse af ømhed og hævelse i maven. Dette kan være en indre blødning i maven.
- Store, røde, uregelmæssige hudskader med eller uden blærer.
- Hudirritation (lokal irritation).
- Gulfarvning af huden eller øjnene og mørkfarvet urin. Dette kan skyldes et problem med leveren.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne kan omfatte: udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Forhøjet kalium i blodet. Dette er mere sandsynligt hos personer med nyreproblemer eller sukkersyge (diabetes). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.

- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofile granulocytter). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.
- Hårtab.
- Knogleskørhed (osteoporose – en sygdom, hvor du har en højere risiko for knoglebrud) efter langvarig brug.
- Efter rygmarvspunktur eller rygmarvsbedøvelse: En prikkende fornemmelse, følelsesløshed og muskelsvækkelse (især i de nedre dele af kroppen).
- Manglende kontrol over blære eller tarme (så man ikke kan kontrollere, hvornår man skal på toilettet).
- Hård klump eller knude på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Efter fortynding skal opløsningen anvendes inden for 8 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis injektionsvæsken ser anderledes ud.

De fyldte Thorinane-sprøjter er kun til brug til en enkelt dosis. Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thorinane indeholder

- Aktivt stof: enoxaparinnatrium.
Hver ml indeholder 100 mg enoxaparinnatrium.
Hver fyldt injektionssprøjte med 0,8 ml indeholder 8.000 IE (80 mg) enoxaparinnatrium.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

0,8 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Fås i pakninger med 2 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Holland

Fremstiller

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athen, Attiki 15771
Grækenland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvæske, opløsning Enoxaparinatrium

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane
3. Sådan skal du bruge Thorinane
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thorinane indeholder det aktive stof enoxaparinatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes lavmolekylære hepariner.

Thorinane virker på to måder.

- 1) Det forhindrer eksisterende blodpropper i at blive større. Det hjælper kroppen med at nedbryde blodpropperne, så de ikke gør skade.
- 2) Det forhindrer, at der dannes blodpropper i blodet.

Thorinane kan anvendes til:

- At behandle blodpropper i blodet
- At forhindre, at der dannes blodpropper i blodet i følgende situationer:
 - Før og efter en operation
 - Under en periode med begrænset bevægelighed på grund af akut sygdom
 - Hvis du har ustabil angina pectoris (hvor der kun kommer begrænset blod til hjertet)
 - Efter et hjertetilfælde
- At forhindre, at blodet størkner i slangerne på en dialysemaskine (bruges til personer med alvorlige nyreproblemer).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thorinane

Brug ikke Thorinane:

- Hvis du er allergisk over for enoxaparinatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være: Udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Hvis du er allergisk over for heparin eller andre lavmolekylære hepariner som f.eks. nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Hvis du haft en allergisk reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af de celler, der får blodet til at størkne (blodplader) (denne reaktion kaldes heparininduceret trombocytopeni) inden for de seneste 100 dage, eller hvis du har antistoffer mod enoxaparin i blodet.
- Hvis du bløder kraftigt, eller hvis du har en sygdom med en høj risiko for blødning (f.eks. mavesår, eller hvis du for nyligt er blevet opereret i hjernen eller øjnene), eller hvis du for nyligt har haft en hjerneblødning.
- Hvis du får Thorinane til behandling af blodpropper i kroppen og inden for 24 timer skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse eller skal have foretaget lumbalpunktur.

Advarsler og forsigtighedsregler

Thorinane bør ikke umiddelbart udskiftes med anden medicin, der tilhører gruppen af lavmolekylære hepariner. Det skyldes, at de ikke er helt ens, ikke virker på samme måde og ikke skal anvendes på samme måde.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thorinane:

- hvis du har haft en reaktion over for heparin, som medførte et alvorligt fald i antallet af blodplader
- hvis du skal have en rygmarsbedøvelse eller en epiduralbedøvelse (se "Operationer og bedøvelse"): et tidsinterval mellem brug af Thorinane og denne procedure skal overholdes
- hvis du har fået indsat en hjerteklap
- hvis du har endocarditis (en infektion i den hinde, der dækker hjertets inderside)
- hvis du tidligere har haft mavesår
- hvis du for nyligt har haft et slagtilfælde
- hvis du har forhøjet blodtryk
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller problemer med blodårerne i øjet/øjnene på grund af diabetes (kaldes diabetisk retinopati)
- hvis du for nyligt er blevet opereret i øjnene eller hjernen
- hvis du er ældre (over 65 år) og især, hvis du er over 75 år
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du vejer for lidt eller for meget
- hvis du har et højt indhold af kalium i blodet (kan ses i en blodprøve)
- hvis du bruger medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (se nedenstående afsnit "Brug af anden medicin sammen med Thorinane").

Du skal måske have taget en blodprøve, før du begynder at bruge denne medicin og med jævne mellemrum, mens du bruger medicinen. På den måde kan lægen kontrollere mængden af blodplader (blodceller, der er involveret i blodets størkning) og kalium i blodet.

Brug af anden medicin sammen med Thorinane

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig

- Warfarin – et blodfortyndende lægemiddel
- Acetylsalicylsyre, clopidogrel eller andre lægemidler, der bruges til at forhindre dannelse af blodpropper (se også punkt 3, "Skift mellem blodfortyndende medicin")
- Dextran-indsprøjtning – bruges som erstatning for blod
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac og andre lægemidler kendt som non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer, som anvendes til behandling af smerter og hævelse i forbindelse med gigt og andre sygdomme
- Prednisolon, dexamethason og andre lægemidler til behandling af astma, leddegigt og andre sygdomme
- Medicin, som øger indholdet af kalium i blodet, f.eks. kaliumholdig salterstatning, vanddrivende midler, nogle typer hjertemedicin.

Operationer og bedøvelse

Hvis du skal have foretaget en rygmarspunktur eller en operation, hvor du skal have en rygmarsbedøvelse eller epidural bedøvelse, skal du fortælle lægen, at du får Thorinane. Se afsnittet "Brug ikke Thorinane". Fortæl også lægen, hvis du har problemer med ryggen, eller hvis du nogensinde er blevet opereret i ryggen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få lægemidlet, hvis du er gravid og har en mekanisk hjerteklap, da du kan have en større risiko for at få blodpropper. Lægen vil drøfte dette med dig.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Thorinane påvirker ikke evnen til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Sundhedspersonalet bør notere præparatets handelsnavn og batchnummer i din journal.

Thorinane indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Thorinane

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan får du lægemidlet

- Du vil få Thorinane af en læge eller sygeplejerske. Det skyldes, at det skal gives som en indsprøjtning.
- Når du bliver udskrevet, skal du muligvis fortsætte med at bruge Thorinane og give det til dig selv (se nedenstående anvisninger i, hvordan du skal gøre dette).
- Thorinane gives normalt som en indsprøjtning under huden (subkutan).
- Thorinane kan gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøst) efter bestemte typer hjerteanfald eller operationer.
- Thorinane kan sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen.

Thorinane må ikke sprøjtes ind i en muskel.

Så meget får du

- Lægen beslutter, hvor meget af lægemidlet du skal have. Den mængde, du får, afhænger af, hvorfor du får det.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil du muligvis få en mindre dosis Thorinane.

1. Behandling af blodpropper

- Den sædvanlige dosis er 150 IE (1,5 mg) pr. kg legemsvægt en gang dagligt eller 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt to gange dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

2. Til forebyggelse af blodpropper i følgende situationer:

- ❖ *Operation eller perioder med sengeleje/begrænset bevægelighed på grund af sygdom*
- Dosis afhænger af risikoen for, at du får en blodprop. Du vil få 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.

- Hvis du skal opereres, vil du normalt få den første indsprøjtning 2 timer eller 12 timer inden operationen.
- Hvis du ligger i sengen/har begrænset bevægelighed på grund af sygdom, vil du normalt få 4.000 IE (40 mg) Thorinane dagligt.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal behandles med Thorinane.

❖ *Efter et hjerteanfald*

Thorinane kan anvendes ved to forskellige former for hjerteanfald, STEMI (myokardieinfarkt med ST-elevation) eller non-STEMI (NSTEMI, myokardieinfarkt uden ST-elevation). Den dosis Thorinane, du får, afhænger af din alder og den type hjerteanfald, du har haft.

Hjerteanfald af typen NSTEMI:

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er under 75 år:

- Du får en startdosis på 3.000 IE (30 mg) Thorinane som en indsprøjtning i en vene.
- Straks efter indsprøjtningen i venen vil du også få lægemidlet som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion). Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Normalt vil lægen anbefale, at du også får acetylsalicylsyre.
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Hjerteanfald af typen STEMI, hvis du er 75 år og derover:

- Den sædvanlige dosis er 75 IE (0,75 mg) pr. kg legemsvægt hver 12. time.
- Den højeste dosis Thorinane, der gives i de to første indsprøjtninger, er 7.500 IE (75 mg).
- Lægen vil afgøre, hvor længe du skal have Thorinane.

Til patienter, der får foretaget perkutan koronar intervention (ballonudvidelse):

Afhængigt af, hvornår du sidst har fået Thorinane, vil lægen beslutte, om du skal have yderligere en dosis af dette lægemiddel inden ballonudvidelsen.

Det vil blive givet som en indsprøjtning i en vene.

3. Forebyggelse af blodstørkning i slangerne på dialysemaskiner

- Den sædvanlige dosis er 100 IE (1 mg) pr. kg legemsvægt.
- Thorinane sprøjtes ind i den slange, der udgår fra kroppen (arterieslangen), i begyndelsen af dialysebehandlingen. Denne mængde er sædvanligvis nok til en dialysebehandling på 4 timer. Hvis det er nødvendigt, kan der dog indsprøjtes en dosis mere på 50 IE til 100 IE (0,5-1 mg) pr. kg legemsvægt.

Sådan skal du give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

Hvis du er i stand til at give dig selv lægemidlet, vil lægen eller en sygeplejerske vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke give dig selv en indsprøjtning, hvis du ikke har lært, hvordan man skal gøre.

Hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske.

Inden du giver dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- Undersøg udløbsdatoen på lægemidlet. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis datoen er overskredet.
- Undersøg sprøjten for at kontrollere, at den ikke er beskadiget, og at lægemidlet i sprøjten er en klar væske. Hvis det ikke er tilfældet, skal du bruge en anden sprøjte.
- Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du opdager, at det ser anderledes ud.
- Sørg for, at du ved, hvor meget du skal indsprøjt.
- Undersøg huden på din mave for at se, om den sidste indsprøjtning har forårsaget rødme, ændring af hudfarven, hævelse, udsivning, eller om stedet stadig er ømt/smertefuldt. Hvis noget af dette er tilfældet, skal du tale med en læge eller sygeplejerske.

- Beslut dig for hvilket sted, du vil indsprøjte lægemidlet. Skift indsprøjtningssted hver gang fra højre til venstre side af maven. Lægemidlet skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (mindst 5 cm væk fra begge dele).
- Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Vejledning i at give dig selv en indsprøjtning med Thorinane

- 1) Vask hænderne og det område, hvor du vil give indsprøjtningen, med sæbe og vand. Tør hænderne og hudområdet.
- 2) Sæt eller læg dig i en behagelig stilling, så du er afslappet. Sørg for, at du kan se det sted, hvor du vil give indsprøjtningen. En behagelig stol, lænestol eller en seng, hvor du kan sidde op ad puder, er ideelt.
- 3) Vælg et område på højre eller venstre side af din mave. Det skal være mindst 5 cm fra navlen og ud mod siden.

Husk: Du må ikke give dig selv indsprøjtningen inden for 5 cm fra din navle eller fra ar eller blå mærker. Skift indsprøjtningssted hver gang mellem venstre og højre side af maven.

- 4) Træk forsigtigt nålehætten af sprøjten. Smid hætten væk. Sprøjten er fyldt og klar til brug.

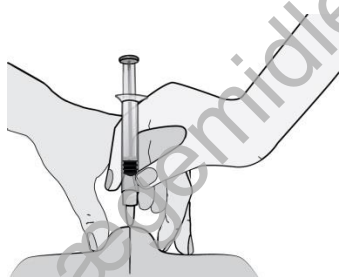


Tryk **ikke** på stemplet for at fjerne luftbobler, før du giver dig selv indsprøjtningen. Noget af lægemidlet kan gå tabt. Når du har taget hætten af, må nålen ikke røre ved noget, da dette kan bevirke, at den ikke længere er ren (steril).

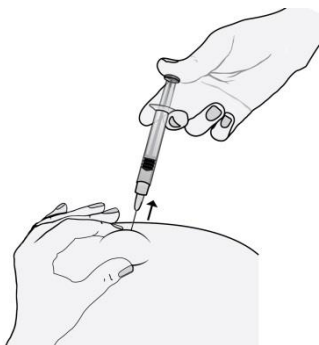
- 5) Hold sprøjten i den hånd, du skriver med (ligesom en blyant) og klem forsigtigt sammen om det rensede område af maven og hold hudfolden fast mellem tommel- og pegefingern på den anden hånd.

Sørg for at **holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.**

- 6) Hold sprøjten, at nålen peger nedad (lodret i en vinkel på 90°). Stik hele nålen ind i hudfolden.



- 7) Tryk stemplet ned med fingeren. Herved sprøjtes lægemidlet ind i mavens fedtvæv. Sørg for at holde hudfolden sammenklemmt under hele indsprøjtningen.
- 8) Fjern nålen ved at trække sprøjten lige ud.



Undlad at gnide på indsprøjtningssstedet bagefter, så du ikke får et blåt mærke.

- 9) Læg den brugte sprøjte med nålebeskyttelsen ned i en speciel beholder til skarpe genstande. Luk beholderens låg helt til og anbring den utilgængeligt for børn.

Når beholderen er fuld, skal du give den til din læge eller hjemmeplejesygeplejerske, så den kan blive bortskaffet. Du må ikke smide den i skraldespanden.

Skift mellem blodfortyndende medicin

- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin)*
Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvor længe du skal have Thorinane.
- *Skift fra blodfortyndende medicin kaldet K-vitamin-antagonister (f.eks. warfarin) til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage K-vitamin-antagonisten. Lægen vil sørge for, at du får taget en blodprøve, der hedder INR, og vil fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Thorinane.
- *Skift fra Thorinane til blodfortyndende medicin kaldet direkte orale antikoagulantia*
Du skal stoppe med at bruge Thorinane. Du skal begynde at tage den direkte orale antikoagulant 0-2 timer før, du skulle have haft den næste indsprøjtning. Derefter skal du fortsætte som planlagt.
- *Skift fra direkte orale antikoagulantia til Thorinane*
Du skal stoppe med at tage den direkte orale antikoagulant. Der skal gå 12 timer efter den sidste dosis af den direkte orale antikoagulant, før du må begynde behandlingen med Thorinane.

Brug til børn og unge

THORINANE' (og relaterede navne) sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge.

Hvis du har brugt for meget Thorinane

Hvis du tror, at du har taget for meget eller for lidt Thorinane, skal du straks fortælle det til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har tegn på, at det er et problem. Hvis et barn ved et uheld indsprøjter eller synker Thorinane, skal barnet straks bringes på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Thorinane

Hvis du har glemt at give dig selv en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke give dig selv en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis. Hvis du noterer indsprøjtningerne i en dagbog, kan det hjælpe dig med at huske dem.

Hvis du holder op med at bruge Thorinane

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Det er vigtigt, at du bliver ved med at få dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du kan stoppe. Hvis du stopper med at bruge det, kan du få en blodprop, hvilket kan være meget farligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Thorinane kan som anden lignende medicin (blodfortyndende medicin) medføre blødning, som kan være livstruende. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Søg straks lægehjælp, hvis du får enhver form for blødning, som ikke stopper af sig selv, eller hvis du får tegn på alvorlig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse).

Lægen vil muligvis følge dig tæt eller ændre din behandling.

Du skal straks stoppe med at bruge Thorinane og kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion (f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, mund, svælg eller øjne).

Du skal straks fortælle det til lægen

- Hvis du får tegn på, at du har fået en blodprop, f.eks.:
 - krampelignende smerter, rødme, varmekølelse eller hævelse i det ene ben – dette er symptomer på blodprop i en dybtliggende vene
 - åndenød, smerter i brystkassen, besvimelse eller ophostning af blod – dette er symptomer på en blodprop i lungerne
- Hvis du får et smertefuldt udslæt med mørkerøde pletter under huden, der ikke går væk, når man trykker på dem.

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader.

Samlet liste over bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Blødning.
- Forhøjede leverenzymmer.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Du får blå mærker lettere end normalt. Dette kan skyldes, at du har for få blodplader.
- Lyserøde områder på huden. Dette ses oftest i det område, hvor Thorinane er blevet sprøjtet ind.
- Hududslæt (nældefeber).
- Kløende, rød hud.
- Blå mærker eller smerter på injektionsstedet.
- Nedsat antal røde blodlegemer.
- Forhøjet antal blodplader.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, kraftig hovedpine. Dette kan være tegn på en hjerneblødning.
- En følelse af ømhed og hævelse i maven. Dette kan være en indre blødning i maven.
- Store, røde, uregelmæssige hudskader med eller uden blærer.
- Hudirritation (lokal irritation).
- Gulfarvning af huden eller øjnene og mørkfarvet urin. Dette kan skyldes et problem med leveren.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne kan omfatte: udslæt, synke- eller vejrtrækningsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge.
- Forhøjet kalium i blodet. Dette er mere sandsynligt hos personer med nyreproblemer eller sukkersyge (diabetes). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.

- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofile granulocytter). Lægen kan kontrollere dette ved at tage en blodprøve.
- Hårtab.
- Knogleskørhed (osteoporose – en sygdom, hvor du har en højere risiko for knoglebrud) efter langvarig brug.
- Efter rygmarspunktur eller rygmarsbedøvelse: En prikkende fornemmelse, følelsesløshed og muskelsvækkelse (især i de nedre dele af kroppen).
- Manglende kontrol over blære eller tarme (så man ikke kan kontrollere, hvornår man skal på toilettet).
- Hård klump eller knude på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Efter fortynding skal opløsningen anvendes inden for 8 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis injektionsvæsken ser anderledes ud.

De fyldte Thorinane-sprøjter er kun til brug til en enkelt dosis. Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thorinane indeholder

- Aktivt stof: enoxaparinnatrium.
Hver ml indeholder 100 mg enoxaparinnatrium.
Hver fyldt injektionssprøjte med 1,0 ml indeholder 10.000 IE (100 mg) enoxaparinnatrium.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

1,0 ml injektionsvæske i en klar sprøjtecylinder af farveløst, neutralt type I-glas med påsat nål og nålebeskyttelse, lukket med en prop af chlorobutylgummi og en blå stempelstang af polypropylen.

Fås i pakninger med 2 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Holland

Fremstiller

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athen, Attiki 15771
Grækenland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret