

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 2 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 20 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,2 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thorinane felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdni (lásd a “Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bólus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), ha csak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15–30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Thorinane intramuszkulárisan nem adható.

Műteti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intra-vénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.

Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A felesleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel való beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknek további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- Artériás szárba adagolt injekció:

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporális rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejt ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegenél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immún-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápia (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönten.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriális és vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősített nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően – óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a hemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematoma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematoma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerinc-elői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalmi hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- **Hyperkalaemia**

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- **A készítmények követhetősége**

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- **Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)**

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – ha csak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- **Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:**

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidoгрél, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- **Káliumszintet növelő gyógyszerek:**

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések,

trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A Thorinane szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kaptak ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetben az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*

- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematoma* (vagy neuraxiális hematoma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopecia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrijelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapról tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematoma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immunallergiás trombocitopénia

^b emelkedett vérlenekszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénasan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

A Thorinane hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriummal erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- II (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vérás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
[#] p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövödmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizációs betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a negatív távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövödményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obesitas, visszártágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium	Enoxaparin-nátrium	Placebo
--	---------------------------	---------------------------	----------------

	2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is			
* p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin- nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin- nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. npra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidenciája csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált trombolitidhez (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállítás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a kövült vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és vagy depolimerizációval, kisebb molekulásúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vese-funkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vese-funkció az életkor előrehaladtával beszűkül, időseknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vese-károsodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vese-károsodás esetén a betegeknél csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vese-károsodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vese-károsodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóknak tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnál egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obese kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukciós képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható fiziológiás sóoldattal (0,9%-os NaCl) vagy 5%-os dextróz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

2 év

9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükózzal hígított

gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,2 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és kék polipropilén dugattyúráddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben.

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHÖZ

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltotassa: a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrészű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

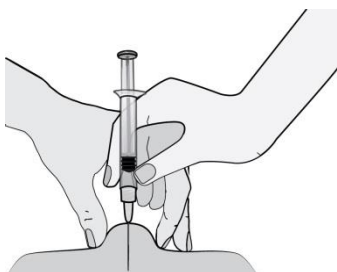


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, figyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/001

EU/1/16/1131/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thorinane felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdni (lásd a “Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bólus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), ha csak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15–30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Thorinane intramuszkulárisan nem adható.

Műteti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intra-vénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.

Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A felesleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel való beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknek további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- Artériás szárba adagolt injekció:

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporális rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejt ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegenél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem komptabilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápia (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönten.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriális és vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősített nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átváltítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően – óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a hemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematoma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematoma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerinc-elői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálozáshoz vezetett. Forgalmi hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30$ kg/m²) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- **Hyperkalaemia**

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- **A készítmények követhetősége**

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- **Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)**

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – ha csak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- **Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:**

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidoгрél, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- **Káliumszintet növelő gyógyszerek:**

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések,

trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A Thorinane szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kaptak ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetben az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*

- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematoma* (vagy neuraxiális hematoma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrijelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematoma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknek a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immunallergiás trombocitopénia

^b emelkedett vérlenekszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénasan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

A Thorinane hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriummal erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- II (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vér- és tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
[#] p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizációs betegeknel

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknel (definíció: a negatív távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődeményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obesitas, visszártágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebohoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium	Enoxaparin-nátrium	Placebo
--	---------------------------	---------------------------	----------------

	2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is			
* p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin- nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin- nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. npra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidenciája csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállítás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a kövült vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon állt be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulású részecskékre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vese-funkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vese-funkció az életkor előrehaladtával beszűkül, időseknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vese-károsodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vese-károsodás esetén a betegeknél csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vese-károsodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vese-károsodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóknak tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnak egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obese kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukciós képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható fiziológiás sóoldattal (0,9%-os NaCl) vagy 5%-os dextróz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

2 év

9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükózzal hígított

gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,4 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és sárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült fecskendőben.

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHOZ

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltotassa: a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges heghez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

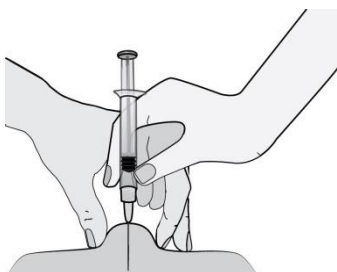


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, figyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/003

EU/1/16/1131/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 6000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 60 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,6 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thorinane felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a “Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bólus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), ha csak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15–30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Thorinane intramuszkulárisan nem adható.

Műteti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intra-vénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.

Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A felesleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel való beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknek további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- Artériás szárba adagolt injekció:

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporális rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejt ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem komptabilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematóma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönten.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén tenál a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriális és vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősített nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematoma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematoma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalmi hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- **Hyperkalaemia**

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- **A készítmények követhetősége**

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- **Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)**

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hasak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a leetorolákat is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- **Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:**

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidoárel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- **Káliumszintet növelő gyógyszerek:**

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések,

trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A Thorinane szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kaptak ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*

- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopecia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrijelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknek a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immunallergiás trombocitopénia

^b emelkedett vérlenekszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénasan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

A Thorinane hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriummal erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- II (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vérás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
[#] p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizációs betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a negatív távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődeményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obesitas, visszártágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebohoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium	Enoxaparin-nátrium	Placebo
--	---------------------------	---------------------------	----------------

	2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is			
* p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin- nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin- nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. npra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidenciája csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált trombolitidhez (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállítás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a köztét vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon állt be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és vagy depolimerizációval, kisebb molekulásúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vese-funkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vese-funkció az életkor előrehaladtával beszűkül, időseknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegeknél csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóknak tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnál egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obese kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukciós képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható fiziológiás sóoldattal (0,9%-os NaCl) vagy 5%-os dextróz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

2 év

9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükózzal hígított

gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,6 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és narancssárga polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben.

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHOZ

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárat dátumot. A lejárat dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, vándékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegsvölvéhez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és

készen áll a használatra.

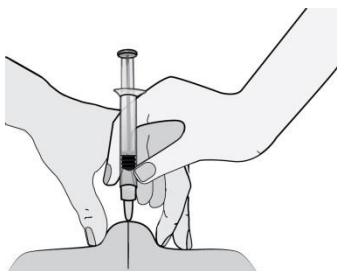


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy a **bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében **ne dörzsölje az injekció beadási helyét.**

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 8000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 80 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thorinane felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknek az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdeni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozásokon áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdeni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bólus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), ha csak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15–30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Thorinane intramuszkulárisan nem adható.

Műteti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intra-vénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.

Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagcsúszás elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A felesleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel való beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknek további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- Artériás szárba adagolt injekció:

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporális rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejt ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem komptabilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönten.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén jelenál a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szívműtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriális és vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősített nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematoma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematoma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerinc-elői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalmi hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30$ kg/m²) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- **Hyperkalaemia**

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- **A készítmények követhetősége**

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- **Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)**

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – ha csak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- **Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:**

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidoгрél, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- **Káliumszintet növelő gyógyszerek:**

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések,

trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A Thorinane szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kaptak ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetben az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*

- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopecia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrijelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknek a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immun-allergiás trombocitopénia

^b emelkedett vérlenekszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénasan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

A Thorinane hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriummal erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- II (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismerten hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vérás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
[#] p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a negatív távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövődményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obesitas, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebohoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium	Enoxaparin-nátrium	Placebo
--	---------------------------	---------------------------	----------------

	2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin- nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin- nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. npra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidenciája csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállítás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a kövült vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon állt be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és vagy depolimerizációval, kisebb molekulásúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vese-funkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vese-funkció az életkor előrehaladtával beszűkül, időseknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vese-károsodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vese-károsodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vese-károsodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vese-károsodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóan tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnak egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obese kontrollcsoport körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy főtotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukciós képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható fiziológiás sóoldattal (0,9%-os NaCl) vagy 5%-os dextróz oldattal (lásd 4.2 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

2 év

9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükózzal hígított

gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,8 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és piros polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben.

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHOZ

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárat dátumot. A lejárat dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, vándékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegsvölvéhez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és

készen áll a használatra.

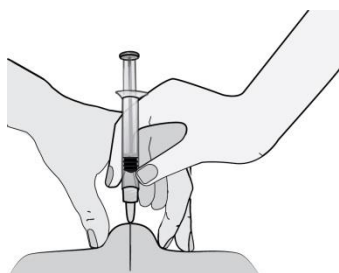


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy a **bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzza távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében **ne dörzsölje az injekció beadási helyét.**

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Minden egyes előretöltött fecskendő 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thorinane felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdni (lásd a “Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra” alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknél az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bólus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), ha csak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás
Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15–30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknek alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Thorinane intramuszkulárisan nem adható.

Műteti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intra-vénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:
Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A felesleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel való beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknek további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg. A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- Artériás szárba adagolt injekció:

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporális rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejt ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegenél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem komptabilis.

- *Kezelésre alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönten.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén tenál a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriális és vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősített nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a hemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplasztinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematoma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematoma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerinc-elői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalmi hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtévesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30$ kg/m²) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- **Hyperkalaemia**

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- **A készítmények követhetősége**

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- **Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)**

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hasak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- **Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:**

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidozrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- **Káliumszintet növelő gyógyszerek:**

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Terhékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fötotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések,

trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A Thorinane szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kaptak ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*

- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematoma* (vagy neuraxiális hematoma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrijelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematoma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknek a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^b	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immun-allergiás trombocitopénia

^b emelkedett vérlenekszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénasan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisú protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, heparin csoport. ATC kód: B01A B05

A Thorinane hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriummal erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- II (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vér- és tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
[#] p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövödmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizációs betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a negatív távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövödményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obesitas, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium	Enoxaparin-nátrium	Placebo
--	---------------------------	---------------------------	----------------

	2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is			
* p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin- nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin- nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidenciája csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállítás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a kövült vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon állt be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és vagy depolimerizációval, kisebb molekulásúlyú részekre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vese-funkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vese-funkció az életkor előrehaladtával beszűkül, időseknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegeknél csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemez dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóan tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnak egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obese kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukciós képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Subcután injekció

A Thromine semmilyen más injekcióval vagy infúzióval nem keverhető.

Intravénás (bólus) injekció formájában kizárólag akut STEMI javallatban alkalmazható.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Előretöltött fecskendő

2 év

9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükózzal hígított gyógyszer

8 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,0 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben.

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendő dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHOZ

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, vándékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltotassa: a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegszövethez (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésztű ágyl.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

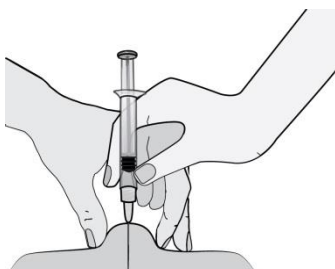


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, figyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/009

EU/1/16/1131/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15/09/2016

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
KÍNA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GÖRÖGORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (ELRD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 vagy 10 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (0,2 ml) 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
2 db előretöltött fecskendő
10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szubkután és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thorinane 2000 NE (20 mg) 0,2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thorinane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 vagy 10 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 4000 NE (40 mg /0,4 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (0,4 ml) 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2 db előretöltött fecskendő

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thorinane 4000 Nf (40 mg)/0,4 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thorinane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 vagy 10 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (0,6 ml) 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2 db előretöltött fecskendő

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thorinane 6000 Nf (60 mg)/0,6 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thorinane 6000 NE (60 mg)/0,6 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 vagy 10 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (0,8 ml) 8000 NE (80 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2 db előretöltött fecskendő

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thorinane 8000 Nf (80 mg)/0,8 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thorinane 8000 NE (80 mg)/0,8 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és intra extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 vagy 10 darabos csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thorinane 10 000 NE(100 mg)/1 ml oldatos injekció
enoxaparin-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (1 ml) 10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2 db előretöltött fecskendő

10 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldatot 8 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Thorinane 10 000 NE (100 mg)/1,0 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thorinane 10 000 NE (100 mg)/1,0 ml injekcióban
enoxaparin-nátrium
Sc., iv. és extrakorporális alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thorinane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció enoxaparin-nátrium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önhöz hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thorinane hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A THORINANE (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejt ki hatását.

- 1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A Thorinane alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - Műtét előtt és azt követően
 - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a vérárvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thorinane nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A Thorinane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérben a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Thorinane alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókjá volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (én. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtét volt
- ha Ön idős (elég 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérértéssel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérértésgátlót végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a vérárvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérben.

Egyéb gyógyszerek és a Thorinane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidozgrél vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a vérárvadászatló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy THORINANE (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbírentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thorinane nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

A Thorinane nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnél. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a Thorinane alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A Thorinane bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A Thorinane izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a Thorinane beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

2. Vérröggképződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A Thorinane adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Thorinane.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*

A Thorinane kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Thorinane mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Thorinane vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A Thorinane első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérröggképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) THORINANE-ot (és egyéb elnevezések).

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy ellazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágyl.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.



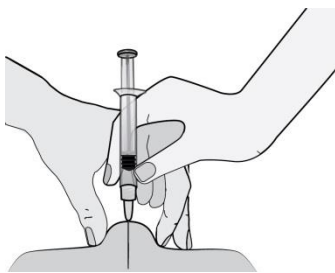
Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében.

Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

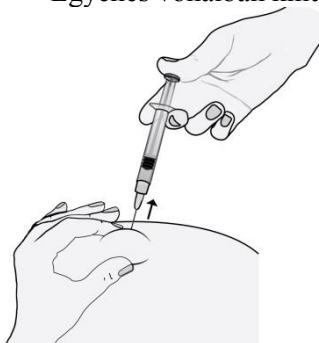
- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzva távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítóról (pl. warfarin) a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a Thorinane alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A Thorinane alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevitelétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Thorinane biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thorinane alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Fontos, hogy mindaddig megkapja a Thorinane injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögek képződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a Thorinane is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a Thorinane alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergias reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, láz, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei.
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmat, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a Thorinane injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.

- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húghólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A Thorinane előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thorinane?

- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
2 000 NE (20 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,2 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen Thorinane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

0,2 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thorinane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció enoxaparin-nátrium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thorinane hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A THORINANE (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 3) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 4) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A Thorinane alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - Műtét előtt és azt követően
 - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a vérárvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thorinane nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A Thorinane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérben a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Thorinane alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókjában volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtét volt
- ha Ön idős (elérte a 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a vérárvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérben.

Egyéb gyógyszerek és a Thorinane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidoogrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a vérárvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy THORINANE (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thorinane nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

A Thorinane nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnel. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a Thorinane alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A Thorinane bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A Thorinane izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a Thorinane beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

2. Vérröggképződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A Thorinane adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Thorinane.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*

A Thorinane kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Thorinane mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Thorinane vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A Thorinane első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérröggképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)..

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciózására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy el lazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hová adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

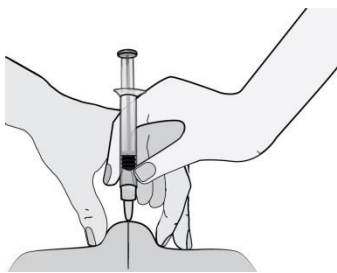


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

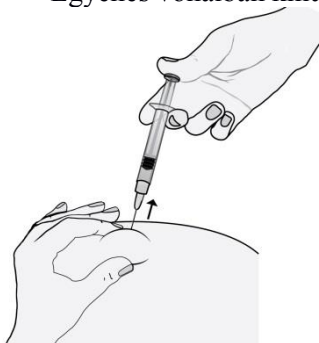
- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrréteget az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzza távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítóról (pl. warfarin) a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a Thorinane alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A Thorinane alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevitelétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Thorinane biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thorinane alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Fontos, hogy mindaddig megkapja a Thorinane injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögek képződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a Thorinane is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a Thorinane alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergias reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, láz, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei.
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmat, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vörvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a Thorinane injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.

- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A Thorinane előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thorinane?

- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
4 000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,4 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen Thorinane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

0,4 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

Gyártó

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thorinane 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció enoxaparin-nátrium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thorinane hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A THORINANE (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 5) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 6) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A Thorinane alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - Műtét előtt és azt követően
 - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a vérárvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 óraban gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thorinane nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A Thorinane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincközeli vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Thorinane alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókjá volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (én. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtété volt
- ha Ön idős (elég 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vörvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a vérárvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérében.

Egyéb gyógyszerek és a Thorinane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidoqrél vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a vérárvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy THORINANE (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thorinane nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

A Thorinane nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnel. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a Thorinane alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A Thorinane bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A Thorinane izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a Thorinane beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb THORINANE-t (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

2. Vérröggképződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A Thorinane adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Thorinane.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*

A Thorinane kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Thorinane mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Thorinane vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a THORINANE-t (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A Thorinane első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a THORINANE-t (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag THORINANE-t (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérröggképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A THORINANE-t (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) THORINANE-t (és egyéb elnevezések).

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciózására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy el lazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrészű ágy.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hol adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

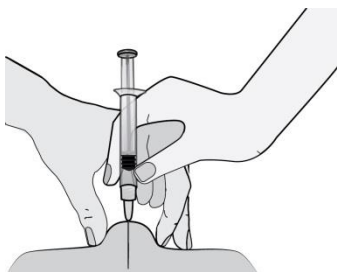


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

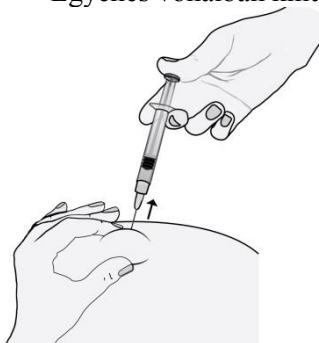
- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzza távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítóról (pl. warfarin) a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a Thorinane alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A Thorinane alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételeitől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Thorinane biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségével lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thorinane alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Fontos, hogy mindaddig megkapja a Thorinane injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögek képződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a Thorinane is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a Thorinane alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergias reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, láz, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei.
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmat, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a Thorinane injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.

- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A Thorinane előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thorinane?

- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
6 000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,6 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen Thorinane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

0,6 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

Gyártó

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thorinane 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció enoxaparin-nátrium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thorinane hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A THORINANE (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 7) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 8) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A Thorinane alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - Műtét előtt és azt követően
 - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a vérárvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thorinane nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A Thorinane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérben a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Thorinane alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókjá volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtét volt
- ha Ön idős (elérte a 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vörvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a vérárvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérben.

Egyéb gyógyszerek és a Thorinane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidozrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a vérárvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy THORINANE (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thorinane nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

A Thorinane nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnel. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a Thorinane alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A Thorinane bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A Thorinane izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a Thorinane beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

2. Vérröggképződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A Thorinane adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Thorinane.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*

A Thorinane kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Thorinane mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Thorinane vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A Thorinane első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérröggképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) THORINANE-ot (és egyéb elnevezések).

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

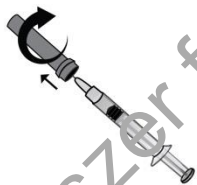
- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciózására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy el lazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágyl.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hol adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

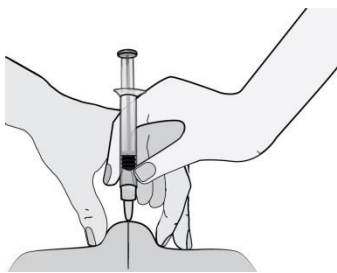


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne erjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

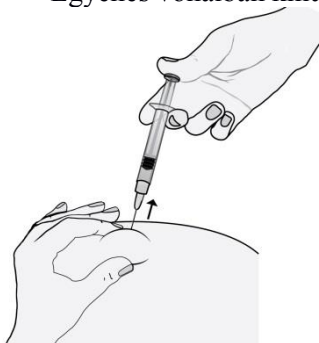
- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzza távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítóról (pl. warfarin) a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a Thorinane alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A Thorinane alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételeitől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Thorinane biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thorinane alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Fontos, hogy mindaddig megkapja a Thorinane injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögek képződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a Thorinane is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a Thorinane alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergias reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, láz, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei.
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmat, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a Thorinane injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.

- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található **elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A Thorinane előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thorinane?

- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
8 000 NE (80 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen Thorinane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

0,8 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

Gyártó

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thorinane 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció enoxaparin-nátrium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thorinane és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thorinane hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A THORINANE (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 9) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 10) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A Thorinane alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - Műtét előtt és azt követően
 - Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a Thorinane alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a vérárvadást biztosító vérlemezkék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thorinane nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A Thorinane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérben a vérlemezkék száma
- ha Önnél gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Thorinane alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókjá volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtét volt
- ha Ön idős (elérte a 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a vérárvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérben.

Egyéb gyógyszerek és a Thorinane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidozgrél vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a vérárvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény

- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy THORINANE (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a Thorinane oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thorinane nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

A Thorinane nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thorinane-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnél. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a Thorinane alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A Thorinane bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A Thorinane izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a Thorinane beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

2. Vérröggképződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A Thorinane adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) Thorinane.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

❖ *Ha szívrohama volt*

A Thorinane kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott Thorinane mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) Thorinane vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A Thorinane első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a Thorinane injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérröggképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)..

Hogyan kell beadni magának a Thorinane injekciót?

Ha Ön képes rá, hogy magának adja be az injekciót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha nem tanították meg rá, hogyan kell. Ha nem biztos benne, hogyan kell csinálni, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mielőtt beadná magának a Thorinane injekciót

- Ellenőrizze a gyógyszeren a lejárati dátumot. A lejárati dátum után ne használja fel.
- Ellenőrizze, hogy a fecskendő nem sérült, és a benne található gyógyszer átlátszó oldat. Ha nem, használjon másik fecskendőt.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elváltozást észlel a készítmény küllemében.
- Gondoskodjon róla, hogy tudja, mennyit kell befecskendezni.
- Vizsgálja meg a hasát, és ellenőrizze, hogy az utolsó injekció okozott-e bőrpírt, elszíneződést, duzzanatot, váladékozást, illetve fájdalmas-e még, és ha igen, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Döntse el, hová fogja befecskendezni a gyógyszert. Az injekció beadásának helyét minden alkalommal váltogassa a has jobb és bal oldala között. Ezt a gyógyszert a has bőre alá kell befecskendezni, de nem túl közel a köldökhöz vagy esetleges hegshöz (ezektől legalább 5 cm-es távolságot kell tartani).
- Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Thorinane öninjekciójására vonatkozó utasítások

- 1) Szappannal és vízzel mosson kezet, valamint mossa meg azt a területet, ahová az injekciót be fogja adni. Szárítsa meg a bőrfelületet.
- 2) Kényelmes helyzetben üljön le vagy feküdjön le, hogy el lazuljon. Ügyeljen rá, hogy lássa azt a helyet, ahová az injekciót adni fogja. Ideális helyszín az injekciózáshoz egy fotel, támlás heverő vagy párnákkal megemelt fejrésű ágyl.
- 3) Válasszon ki egy területet hasa jobb vagy bal oldalán. Ennek legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől az oldala felé.

Ne feledje: Ne adja be magának az injekciót a köldökéhez 5 cm-nél közelebbi helyre, illetve már meglévő hegek vagy véráláfutások környékére. Váltogassa az injekció helyén a hasa bal és jobb oldala között, attól függően, hogy legutóbb hol adta az injekciót.

- 4) Óvatosan húzza le a tű kupakját a fecskendőről. Dobja el a kupakot. A fecskendő előretöltött, és készen áll a használatra.

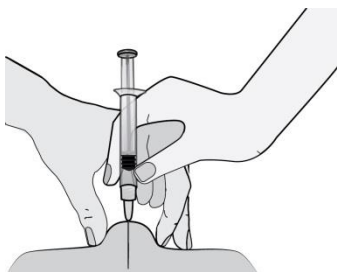


Mielőtt beadná magának az injekciót, **ne** nyomja a dugattyút a légbuborékok eltávolítása érdekében. Ez veszteséghez vezethet a gyógyszer mennyiségéből. Miután levette a kupakot, ügyeljen rá, hogy a tű ne érjen hozzá semmihez. Ez azért fontos, hogy a tű tiszta (steril) maradjon.

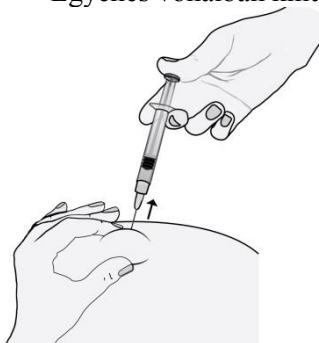
- 5) Tartsa a fecskendőt abban a kezében, amelyikkel írni szokott (mint egy ceruzát), másik kezével pedig a hasán óvatosan csípje össze a megtisztított területet a mutatóujja és a hüvelykujja között, hogy egy bőrredő keletkezzen.

Ügyeljen rá, hogy **a bőrredőt az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.**

- 6) A fecskendőt úgy tartsa, hogy a tű lefelé mutasson (függőlegesen, 90°-os szögben). Szúrja be a tű teljes hosszát a bőrredőbe.



- 7) Ujjával nyomja le a dugattyút. Ennek hatására a gyógyszer beáramlik a hasfal zsírszövetébe. Ügyeljen rá, hogy a bőrréteget az injekció beadása alatt mindvégig tartsa.
- 8) Egyenes vonalban kihúzza távolítsa el a tűt.



Miután beadta magának az injekciót, a véraláfutás elkerülése érdekében ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

- 9) A használt fecskendőt dobja ki a védőtokjával együtt az éles hulladékok kidobásához biztosított tartályba. Szorosan zárja le a tartály fedelét, és a tartályt tartsa gyermekektől elzárva!

Amikor a tartály megtelt, adja át kezelőorvosának vagy az otthoni gondozását végző egészségügyi szakembernek megsemmisítésre. Ne dobja a háztartási hulladékba!

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítóról (pl. warfarin) a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a Thorinane alkalmazását.
- *Váltás a THORINANE-ről (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a Thorinane alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a THORINANE-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A Thorinane alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételeitől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Thorinane biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés THORINANE-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a THORINANE-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Thorinane alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Fontos, hogy mindaddig megkapja a Thorinane injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögek képződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a Thorinane is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a Thorinane alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergias reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, lőőrir, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei.
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmat, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a Thorinane injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.

- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thorinane-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Hígítás után az oldatot 8 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen látható elváltozást észlel az oldat küllemében.

A Thorinane előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thorinane?

- A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.
100 mg enoxaparin-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml-es előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevő az injekcióhoz való víz.

Milyen Thorinane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

1,0 ml oldat rögzített tűvel és tűvédővel ellátott, klórbutil gumidugóval és fekete polipropilén dugattyúrúddal lezárt átlátszó, színtelen, I-es típusú semleges üvegből készült, beosztással ellátott fecskendőben

2 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amszterdam
Hollandia

Gyártó

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>) található.